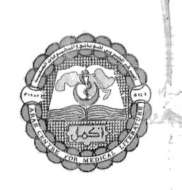
المركز العربي للوثائق والمطبوعات الصحية

أكمل - الكويت



الموجز الإرشادي عن

الغدد الصماء

تأليف

دكتور رونالد ف. فلتشر

ترجمة

أ.د. نصر الدين أحمد محمود

سلسلة الموجزات الإرشادية

المركز العربي للوثائق والمطبوعات الصحية

أكمل - الكويت



الموجز الإرشادي

عن

الغدد الصماء

تأليف

دكتور رونالد ف . فلتشر

ترجمة

أ.د. نصر الدين أحمد محمود

سلسلة الموجزات الإرشادية

TRANSLATED FROM:

RONALD FLETCHER

Lecture Notes On Endocrinology

Fourth Published Edition 1987

Blackwell Scientific Publications

ISBN 0-632-01676-0

ص.ب: ٥٢٢٥ الصفاة ـ الكويت رمز بريدي 13053
هاتف: ٢٤١٦٩١٥-٢٤١٩٠٨٦، تلكس: ٤٤٦٧٥
الطبعة الأولى

لغتنا العربيّة

رجعت لنفسي فاتهمت حصاتي
وناديت قومي فاحتسبت حياتي
رموني بعقم في الشباب وليتني
عقمت فلم أجزع لقول عداتي
وسعت كتاب الله لفظا وغاية
وما ضقت عن آي به وعظات
فكيف أضيق اليوم عن وصف آلة
وتنسيق أسماء لمخترعات
أنا البحر في أحشائه الدر كامن
فهل سألوا الغواص عن صدفاتي
أرى لرجال الغرب عزا ومنعة
وكم عز أقوام بعز لغات
أيهجرني قومي - عفا الله عنهم -
إلى لغة لم تتصل برواة

حافظ ابراهيم

المحتويات

المترجم

- ولد بالخرطوم في ٢٨ أكتوبر ١٩٣٠ .
- حصل على بكالوريوس الطب والجراحة من كلية الطب جامعة الخرطوم عام ١٩٥٦ وعلى الدكتوراه في علم وظائف الأعضاء من كلية الطب جامعة أدنبرا عام ١٩٦٤ .
- مارس الطب في وزارة الصحة السودانية .
- التحق بهيئة التدريس بكلية الطب جامعة الخرطوم عام ١٩٥٩ .
- تدرج في المراتب الأكاديمية بكلية طب جامعة الخرطوم حتى حصل على لقب أستاذ عام ١٩٧٢ .
- انتدبته هيئة الصحة العالمية أستاذاً ورئيساً لقسم علم وظائف الأعضاء بكلية الطب جامعة أديس أبابا في الفترة ١٩٧٣ ـ ١٩٧٥ .
- عين عميداً مؤسساً لكلية الطب جامعة الجزيرة بالسودان عام ١٩٧٥ .
- انتدب لكلية الطب جامعة الكويت أستاذاً ورئيساً لقسم علم وظائف الأعضاء عام ١٩٧٧ .
- عين مساعداً لعميد كلية الطب للشئون الأكاديمية بجامعة الكويت في الفترة ١٩٧٨ ـ ١٩٨١ .
- عين رئيساً لقسم وظائف الأعضاء عام ١٩٨٦ ولا يزال يشغل هذا المنصب.
- عين مديراً لوحدة التعليم الطبي بكلية الطب جامعة الكويت عام ١٩٨٢ ولايزال يشغل هذا المنصب.
- ترأس تحرير المجلة الطبية السودانية في الفترة ١٩٦٥ ـ ١٩٧٢ .

تقديم

معالي الدكتور عبدالرحمن عبدالله العوضي

تضاعفت الجهود وتبلورت الآراء في الآونة الأخيرة حول تعريب الطب في العالم العربي والذي أصبح مطلباً قومياً وعربياً. للوصول إلى هذه الغاية المنشودة كان لابد من إثراء المكتبة العربية بالمراجع والكتب والدوريات الطبية، فهي المحور الأساسي نحو الانطلاقة الكبرى لتحقيق هذه الغاية السامية. من هذا المنطلق أخذ المركز العربي للوثائق والمطبوعات الصحية على عاتقه الإمساك بزمام المبادرة والقيام بدور بارز في هذا الحقل فتمركز جهده في تشجيع النشر والترجمة في مجال العلوم الصحية على نطاق العالم العربي أجمع، وقد بدأ نتاج جهده المتواصل الدؤوب يأتي أكله.

في عالمنا المتطور يوما بعد يوم لاسيما في مجال العلوم الطبية وما واكب ذلك من أبحاث فاضت بها الصحف والمجلات يصعب على طلاب الطب والدراسات الطبية العليا مسايرة كل ما ينشر. لهذا وجدت سلسلة الموجزات الإرشادية إقبالاً منقطع النظير من قبل طلاب الطب لأنها اهتمت في المقام الأول بكل ما تتطلبه الممارسات الطبية اليومية المتطورة دون الخوض في المغالطات النظرية والأبحاث المتخصصة الدقيقة.

لهذا تضافرت الجهود في المركز العربي للوثائق والمطبوعات الصحية لترجمة سلسلة الموجزات الإرشادية الطبية، ففي هذا الموجز الإرشادي عن الغدد الصماء آثر المؤلف معالجة الجوانب العملية للاضطرابات الصماوية المألوفة بأسلوب

منطقي واضح وسلس، يجد فيه طلاب الطب والأطباء عامة كل ما تتطلبه دراساتهم الطبية وممارساتهم السريرية.

وأني لأرجو صادقاً أن يضاعف الجهد في النشر والترجمة والتعريب على نطاق العالم العربي الواسع لتثرى المكتبة العربية وصولاً إلى الغاية الكبرى المنشودة.

وفقنا الله جميعاً لخدمة هذه الأمة الفتية وإحياء تراثها ومجدها وسؤددها لتحتل مكانها الطبيعي بين الأمم.

الدكتور عبدالرحمن عبدالله العوضي
الأمين العام للمركز

مقدمة المؤلف

هـذا الموجـز الإرشادي عن الغـدد الصم مرشـد لطلاب الطب وطـلاب دبلومات الطب والجراحة على حد سـواء. تحتوي المعلومـات التي يتضمنها عـلى فهم وتشخيص ومعـالجة الاضـطرابات الصـماوية التي نـواجهها في الممارسـات اليومية.

لبلوغ أعلى درجة من الإيجاز تم بحث كل غدة على حدة مع التركيز عـلى الجـوانب العملية. يشتمـل الجزء الأكـبر على الاضـطرابات المألـوفـة مـع ذكـر الاضـطرابات الأخـرى وتعريفهـا، أما الجـوانب التي ليست لها أهميـة عمليـة في الوقت الحاضر فلم يعنى بها في هذا الموجز بالرغم من أهميتها القصوى من الناحية النظرية. لقـد استعملت الاصطلاحات المبسطة بقـدر الإمكان أما الرمـوز فقد ظهرت كبدائل إلا إذا كانت ضرورية وهامة.

تحقيقاً لمبدأ الايجاز فقد أغفلت الجوانب التاريخية والجنينية والمقارنة. بـالمثل كان من الضروري فقط ذكر المبادىء التقليديـة أو أكثرهـا قبولا دون التـطرق إلى مناقشة البدائل الأخرى.

إن أساليب التحاليل الكيميحيوية واستخداماتها السريرية في نمو مطرد غـير أن الممارسات الفعلية تختلف من مكان لآخر، لذا استبعد الوصف التفصيـلي لهذه الاختبارات بينما ضمنت المعـدلات المرجعيـة التقريبيـة للاختبـارات المألـوفة. في الممارسات الحقيقيـة يجب الحصول عـلى المعلومات التـالية من المختبرات التي يتم التعامل معها: المقايسات المتاحة والبروتوكولات المفصلة وتفسيراتها.

في التـوصيات الخـاصة بـالعلاج يفضـل استعمال المستحضرات المعـروفـة لذلك لم أتطرق إلى البدائل التجارية العديدة. القراءة الاضافية المقترحة في نهايـة كل فصل تحتـوي على الكتب الحـديثة أو مـواضيع منقحـة ولكنها لا تحتـوي على الأبحاث الأصلية أو المبتكرة.

لقد عاونني كثيرا السير ريموند هوفنبيرغ ودكتـور ديفيد أنـدرسون في إعـداد الطبعات السابقة ويسعدني هنا أن أثني وأعترف بالفائدة القصـوى التي جنيتها من النقاش مع زملائي العديـدين ولكني أقر أنني مسئـول شخصياً عن كـل الأخطاء التي وردت في هذا الموجز وعن كل ما حذف من معلومات.

دكتور رونالد ف. فلتشر

الفصل الأول

المقدمـة

يتـطرق هـذا الفصـل إلى وصف وشرح طبيعـة ودور الجهـاز الصـماوي والقواعد الأساسية التي تحكم عمله والأسباب التي تؤدي إلى علاته.

الجهاز الصماوي

يتكـون الجهاز الصـماوي من عدة غـدد داخلية أو مجمـوعات من الخـلايـا الفارزة ذات الأنشطة المتعددة والمترابطة. إن دور الغدد الصماء هو أن تعمل جنبـاً إلى جنب مع الجهاز العصبي للتحكم في وظائف الجسم المختلفة.

للجهاز الصماوي ثلاث صفات مميزة: الأولى هي إن إشارات الغدد الصماء تنتقل بواسطة الهرمونات التي تفرزها خـلايا صـماوية في السـوائل النسجيـة أو في الـدم. والثانيـة هي سرعة الاستجـابة التي تـوصف بالبطء نـوعا مـا، حيث أنها تقاس بالـدقائق أو الأيـام بالمقـارنة للسرعـة الفائقـة لاستجابـات الجهاز العصبي والثالثة هي أن الجهاز الصماوي ينظم نفسه ذاتياً.

هنـالك عـدة روابط تربط بـين الجهـاز العصبي والجهـاز الصـماوي ولكن أكثرها أهمية هي الرباط الوثيق بين الوطاء والنخامي Hypothalamic Pituitary.

صنع الهرمونات وإطلاقها

العديد من الهرمونـات تتكون من عـديد الببتيـدات التي يتراوح طـولها من ثـلاثة إلى مـائتي حمض أميني ويعتمد صنـع هذه المركبات عـلى تسلسلات الـدنا

DNA الـذي يشتق منه الـرنا المرسال messenger RNA الـذي يؤدي إلى تجميـع الأحماض الأمينية بالتسلسل السليم. أما في حالـة الهرمـونات الغـير بروتينيـة فإن تسلسل الدنا يرمز الأنزيمات المناسبة لصنع هـذه المركبـات. لقد تم التعـرف على الكثير من تسلسلات الدنا الملائمة.

من المعروف أن المركب الذي يتم صنعه في حالة الهرمونات الببتيدية هو في الحقيقة «طليعة هرمون» مكون من سلسلة ببتيديـة طويلة يشـطر منها الهـرمون في مرحلة لاحقة.

في أغلب الحـالات يخـزن الهـرمـون حـديث الصنـع داخـل الخـلايـا في حويصلات أو حبيبـات. عند الحـاجة تتحـرك هذه المـركبات نحـو غشاء الخليـة وتلتحم معه (التفاظ exocytosis) فيطلق الهرمون. العديد من الأعضاء الصـماوية تطلق الهرمونات بطريقة متذبذبة تتراوح فـتراتها من دقـائق إلى ساعـات مشيرا إلى أن خلايا كثيرة تطلق في نفس الوقت الهرمـون الذي سبق صنعـه. بما أن العـديد من هذه الهرمونات لا تمكث طويلاً في الدورة الدموية يعني ذلـك أن معدلاتهـا في البلازما ترتفع وتنخفض بسرعة مما يتسبب في صعوبة التفسـير الصحيح لمعـدلاتها إذا قيست في عينات منفردة.

أجهزة التحكم والتنظيم

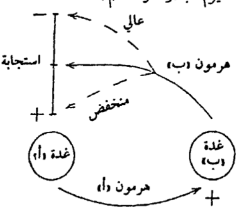
التنظيم بالتلقيم الراجع Feedback Modulation

إن معدلات العديد من الهرمـونات في الجسم تـنظم ذاتيا بـواسطة أنـظمة التلقيم الراجع.

الشكل ١ ـ ١ يوضح الملامح الهامة لهذا التلقيم الراجع.

إن حساسية واستجابة الجهاز المستقبل في أجزاء مختلفة من العـروة تميل إلى جعل الجهاز في حـالة تـوازن ولكن في أغلب الأحيان تتغـير نقطة التـوازن حسـب الظروف السائدة. إن أغلب أنواع عرى التلقيم الراجع المعروفة ترتبط بـالنخامي الأمامية وغددها المستهدفة target glands ولكن نفس الاعتبارات تنطبق مثـلا على

الغدد الدريقية وكالسيوم البلازما والعظم.



شكل ١ ـ ١

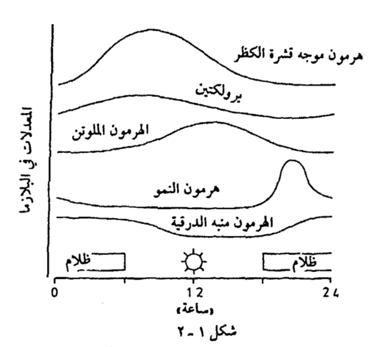
يوضح عـروة مثالية «للتلقيم الراجع» غدة «أ» تـطلق هرمـون «أ» الذي ينبه غدة «ب» التي تطلق هرمون «ب» الذي يكيف اطلاق هرمون «أ». قد تتـأرجح حـامية المستقبلات في غدة «أ». الغرض من هذا التنظيم هو التحكم في معدل هرمون «ب» في البلازما.

أمثلة كثيرة لأنظمة هذا التحكم نجدها في العديد من مجالات فيزيـولوجيـا وأمراض الغد الصماء والاستقصاءات والعلاج.

التغييرات الدورية

هنالك عدة تغييرات نظمية Rhythmic في الجهاز الصماوي تـأتي عن طريق النخـامي الأماميـة. فالـدورة الحيضية الشهـرية خـير مثال لـذلـك وتعتمـد عـلى التفاعلات بين الغدد المعنية.

التغييرات الرئيسية التي تطرأ على معدلات هرمونـات النخامي الأمـامية في البلازما نتيجة للنظم اليوماوي موضحة في الشكل ١ ـ ٢.



شكل ١ ـ ٢

يوضح النظم اليوماوي لمعدلات بعض هرمونات النخامي الأمامية في البلازما. نمقت المنحنيات وجعلت مثالية. المقاييس ليست حقيقية وغير متجانسة.

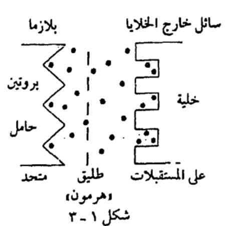
الاستجابة للمنبهات الخارجية

هنالك عدة عوامل بيئية تؤدي إلى تغييرات حادة أو مزمنة في الوظائف الصماوية. أن معدلات بعض الهرمونات خاصة هرمونات لب الكظر وقشرة الكظر ترتفع مع الانفعالات النفسية كالخوف. كما أن الانفعالات الجسدية كالإجهاد العضلي والإصابات والجراحة والحمى تزيد إفراز هرمونات عديدة ولكن هنالك بعض الشواذ مثل الإجهاد المستمر الذي يخفض معدلات تيستوستيرون البلازما. تناول الطعام ينبه هرمونات الأمعاء وبعض وظائف النخامي الأمامية.

الهرمونات في الدم

إن الاستروبدات والهرمونات الدرقية تنتقل في الدم متحدة مع بروتينات البلازما في أغلب الأحيان. العديد من البروتينات ومن بينها الألبومين تشارك في عملية انتقال الهرمونات وتوجد غلوبيولينات حاملة خاصة لها ألفة عالية للاتحاد

مع الهرمونات ونقلها في الدم. ومن المفترض وجود توازن بين الهرمون المتنقل حرا في الدم وغير متحد مع بروتينات البلازما ومستقبلات هذا الهرمون في الخلايا وبذلك يكون هذا الجزء الطليق من الهرمون هو الجزء النشط الفعال بيولوجيا (شكل ١ - ٣).



شكل ١ - ٣

ربط الهرمون. جزئيات الهرمون (النقاط السوداء) تتواجد في البلازما إما متحدة مع بروتين حامل أو طليقة. بعض الهرمون الطليق ينتشر في السائل خارج الخلايا حيث يلتحم بعضه مع مستقبلات الخلايا فيؤدي إلى المفعول الهرموني.

إن التركيز الكلي للهرمون في البلازما قد يعتمد على تركيز أو ألفة البروتينات الحاملة للهرمون أكثر من أي عامل آخر فيؤدي ذلك إلى انطباع خاطىء عن تأثيرها الفعلي على الأنسجة. وقد توجد الهرمونات البيتيدية في مجموعات ذات أحجام مختلفة كما قد توجد أيضاً شطرات من عديد البيتيدات ذات الأحجام الضخمة.

كيفية عمل الهرمونات

للهرمونات البيتدية والكاتيكولامينات أي الهرمونات الذائبة في الماء مستقبلات خاصة فوق أغشية الخلايا. إن تنشيط مواقع المستقبلات receptor sites بوصول هذه الهرمونات يؤدي إلى اطلاق (أو قمع) سكلاز الأدينيل adenyl cyclase فيتكون أحادي فوسفات الادينوزين الدوروي CAMP الذي ينتقل إلى

أجزاء أخرى من الخلية فتنشط الكينازات البروتينية Protein kinases والتفاعلات الناتجة عن ذلك تؤدي إلى التأثيرات الخاصة بالهرمون وبما أن أحادي فوسفات الادينوزين الدوروى هو المرسال الثاني second messenger الذي ينقل وظائف عدد من الهرمونات، يجب أن يوجه إلى المكان المناسب في الخلية بناء على طبيعة المنبه ربما بمروره على أجزاء الخلايا المرتبطة بمستقبلات محددة Specific receptors.

أما الأستيرويدات فإنها تمر من خلال غشاء الخلية وتلتحم بمستقبلات هيولية محددة Specific Cytoplasmic Receptors والمركبات الناتجة عن ذلك تنتقل إلى نواة الخلية فتؤدي إلى انتساخ transcription الرنا المرسال المحدد Specific Messenger RNA ثم يعود الرنا مرة أخرى إلى الهيولي Cyloplasm حيث تتم عملية تركيب البروتينات. الهرمونات الدرقية تدخل الخلية وتنجز مفعولها السريع في تنشيط عملية استقلاب الطاقة داخل المتقدرات mitochondria ولها مفعول بطيء في تركيب البروتينات بواسطة مستقبلات النواة. أما طريقة عمل الأنسولين فليست واضحة تماما ولكن من المعروف أنه يتفاعل مع مستقبلات على سطح الخلية كما أنه يلج داخل الخلية أيضاً.

استقلاب الهرمونات

لتحقيق المرونة في التحكم على الوظائف الصماوية من الضروري أن تنخفض أو ترتفع معدلات الهرمون في البلازما بسرعة. لذا نجد أن استقلاب بعض الهرمونات يتم بسرعة فائقة فلا يتعدى عمرها النصفي بضع دقائق. ويتحقق ذلك بنكوص الهرمون من خلال سبل استقلابية محددة. وفي الحقيقة ليس من الضروري أن تنكص الهرمونات أثناء أداء وظائفها. تقريبا كل جزئيات الهرمون الذي تفرزه الغدة لا تؤدي النشاط الذي من أجله صنعت بل يتم تدميرها قبل انجازه.

إن تطوير الاستقصاء المناعي جعل من الممكن قياس معدلات معظم هرمونات البلازما لكن الاستقصاء المناعي يميز أجزاء من الجزئيات وهذه الأجزاء قد تكون نشطة أو غير نشطة بيولوجيا. لذا فإن نتائج الاستقصاء المناعي والاستقصاء الحيوي ليس بالضرورة أن تكون متطابقة وبالرغم من ذلك فإن الاستقصاء الحيوي نسبة لتعقيده لا يستعمل اكلينيكيا. نتيجة لتذبذب معدلات الهرمون وتغييرات ارتباطه أصبح واضحا أن قياس المعدلات في البلازما بالرغم من أنها مفيدة لكنها قد لا تؤدي إلى رؤية صحيحة عن الوضع الحقيقي.

نسبة لتعقيدها وتكلفتها العالية يجب ألا تجري هذه الاستقصاءات الصماوية إلا عند الضرورة وبترشيد. هنالك ثلاث مستويات من التعقيد يمر بها المريض تدريجياً إن كان ذلك ضرورياً للمعالجة السليمة.

١ ـ معدلات البلازما: إن قياس معدل هرمون البلازما مرة واحدة قد يفي بالغرض في كثير من الحالات خاصة كاختبار تنظيري.

٢ ـ معدلات البلازما المتكررة: قد يكون مفيدا تكرار المقايسات في أحوال مختلفة كالمقايسات في أوقات مختلفة من اليوم أو أثناء الدورة الحيضية أو على مدى فترة من الزمن.

٣ ـ اختبارات التنبيه والكبت: هنالك عدة طرق وأساليب تستعمل لاختبار استجابة الغدة لعوامل مختلفة.

المرض الصماوي

Endocrine Disease

تعريفه

العديد من ملامح الاضطرابات الصماوية سببها زيادة أو نقص في أحد المواد الكيميائية الموجودة في الجسم السليم. إن تركيز الهرمونات يختلف اختلافاً

كبيراً بين الأصحاء مما يستحيل معه إيجاد خط فاصل دقيق بين وظائف الغدد الصماء الطبيعية والغير طبيعية لذلك فإن التحاليل الكيميحيوية التي تجري على الفرد يمكن تقييمها فقط على ضوء معدلاتها عند السكان ككل وهذا ما يقلل من قيمة نتائج الاختبارات في الحالات المشتبه فيها. لحسن الحظ الزمن كفيل بحل هذه المشكلة وبدون آثار ضارة على المريض. إن التشخيص السليم لهذه الحالات ضروري للغاية إذ أن إعادة هذه الاختبارات بعد بدء العلاج تصبح مضنية في أغلب الأحيان وربما تكون مستحيلة. لذا يجب إجراء بعض الفحوصات التثبيتية حتى في الحالات الواضحة الجلية إلا إذا أملت الضرورة الاستعجال ببدء العلاج.

السببيات

إن الدلائل المتزايدة تشير إلى أهمية العوامل الوراثية كمسببات للأمراض الصماوية خاصة داء السكري والأمراض الدرقية. أما التأثيرات البيئية فدورها غير مؤكد. إن ضمور الغدد الصماء منتشر نسبيا وعادة ما تلعب عوامل المناعة الذاتية auto-immune دوراً هاماً في ذلك ولكن العيب الأساسي غير معروف حتى الآن. كما أن الأضداد المنشطة للغدد هامة في داء غريفز Grave's Disease ولكن الغموض يسود بدءها. وفي بعض الأحيان تفرز الغدد الهرمونات بنسب غير طبيعية كما أن بعض الأمراض الصماوية تكون نتيجة لمقاومة ضد وظيفة الهرمون.

إن الأورام تتكون بسهولة في الغدد الصماء ولكنها في أغلب الأحيان أورام حميدة benign tumours. قد تكون هذه الأورام خاملة ولكن الكثير منها يحتفظ بالقدرة على صنع هرمون أو هرمونات الغدة الأم أو الخلايا المماثلة ولكن الأنسجة الورمية تفقد كل أو بعض خصائص التلقيم الراجع التي تنظم عملها مما يسبب ازدياداً في إفراز الهرمونات بدون تحكم فترتفع معدلاتها في البلازما.

تعليق

في غضون السنين القليلة الماضية شهد علم الغدد الصم تغييرات

ملحوظة. فقد أصبح من المستطاع قياس جميع الهرمونات في المختبر وبمعدلاتها الضئيلة مما زاد من إدراكنا وتفهمنا لفيزيولوجية الغدد الصماء وساهم مساهمة كبيرة في التشخيص الاكلينيكي. كما أن بعض الاهتمامات تمركزت بطريقة خاصة على مستقبلات الهرمونات والجهاز العصبي الصماوي والرواميز الجينية لصناعة الهرمونات وعوامل النمو كمجال حديث في الاستقصاء.

لقد برز علم الغدد الصماء كتخصص جديد أحرز تقدماً ملموساً في علاج تدني الخصوبة كما أن المجالات الجديدة لاستعمال العقاقير لتغيير الوظائف الصماوية أصبحت واضحة. من الصعب جداً التنبؤ بالمستقبل ولكن يبدو أن هذا التحول السريع سيستمر بنفس الخطى.

* * *

مراجع عامة

بالاضافة إلى المجلات المتخصصة هنالك عدد من الكتب التي يمكن الرجوع إليها والاستفادة منها في مجالات مبحث الغدد الصماء. لتفادي ذكرها في كل فصل تم تجميعها هنا في نهاية هذا الفصل.

Clinics in Endocrinology and Metabolism (1973 *et seq.*) W.B. Saunders, London.

Degroot L.J. *et al.* (1979) *Endocrinology* (3 volumes). Grune & Stratton, New York.

Hall R. *et al.* (1980) *Fundamentals of Clinical endocrinology*, 3rd edn. Pitman Medical, Tunbridge Wells.

Ingbar S.H. (Ed.) (1985) *Contemporary Endocrinology*, Vol. 2. Plenum Medical Book Company, New York.

Pinchera A. *et al.* (Eds) (1980) *Autoimmune Aspects of Endocrine Disorders*. Academic Press, London.

O'Riordan J.L.H. *et al.* (1982) *Essentials of Endocrinology*. Blackwell Scientific Publications, Oxford.

Rabin D. & McKenna T.J. (Eds) (1982) *Clinical Endocrinology and Metabolism: Principles and Practice*. Grune & Stratton, New York.

Wilson J.D. & Foster D.W. (eds) (1985) *Williams Textbook of Endocrinology*, 7th edn. W.B. Saunders, London.

الفصل الثاني
البنكرياس والسكريات

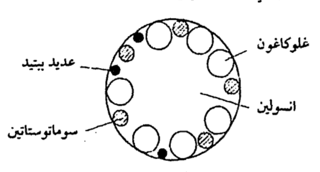
البنكرياس Pancreas

البنكرياس المكتمل النمو يزن بين ٥٠ و٧٠ جراما ويقع خلف الصفاق Peritoneum، رأسه في انحناءة العفج (الاثنا عشر) duodenum وذيله بالقرب من نقير الطوحال hilum of the spleen. إن وظيفة الجزء الأكبر من البنكرياس هي الافرازات الخارجية exocrine أي افرازات البنكرياس التي تقوم بعملية الهضم في الأمعاء. أما الجزء الصماوي فيكون فقط ١ ـ ٢٪ من وزن البنكرياس ويحتوي على حوالي مليوني جزيرة لنغرهنس وهي مناطق مكتظة بالأوعية الدموية ويتفاوت حجمها من عدة خلايا إلى عقيدات nodules عرض كل منها ٣٠٠ ميكرومتر.

حتى الآن أمكن التعرف على أربعة أنواع رئيسية من الخلايا في جزيرة لنغرهنس:

نوع الخلية	الهرمون الذي تفرزه
ب B	أنسولين
أ A	غلوكاغون
د D	سوماتوستاتين
ب. ب P.P	عديد الببتيد البنكرياسي

ما يقرب من ٨٠٪ من حجم الجزيرة يتكون من خلايا «ب» وتنتظم الخلايا الأخرى بالقرب من سطح الجزيرة (شكل ٢ ـ ١). عشرة هرمونات أخرى على الأقل تم التعرف عليها في خلايا الجزيرة.



شكل ٢ ـ ١

رسم بياني يمثل مقطعاً عرضياً لإحدى جزيرات لنغرهنس (النوع الغني بالغلوكاغون) يوضح توزيع بعض الخلايا المفرزة للهرمونات. تلك الخلايا المتمركزة في لب الجزيرة (ليست موضحة على انفراد) تفرز الأنسولين.

الإفرازات

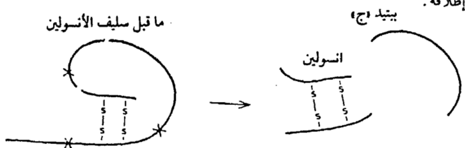
تركيب الجزيرات الكيميحيوي ليس متجانساً في أجزاء البنكرياس المختلفة. في النوع «الظهري dorsal» من الجزيرات يوجد الغلوكاغون بكميات أكبر من عديد الببتيد البنكرياسي أما في النوع «البطني ventral» من الجزيرات التي تنشأ من أصل مختلف في الجنين فنجد النسبة معكوسة.

التنظيم الداخلي للجزيرة معقد وهنالك ترابط بين خلايا «ب» وبينها وبين الخلايا الأخرى. قد يوجد ترابط وظيفي بين أجزاء البنكرياس الصماوية والأخرى خارجية الإفراز exocrine. أن وجود معدلات عالية من الأنسولين داخل البنكرياس يساعد على إنتاج الأنزيمات البروتينية. أن أهمية هذه العلائق مازالت مبهمة.

الأنسولين Insulin

صنعه وتركيبه واطلاقه

خـلايا «ب» تنتـج سلسلة منفردة من ببتيـد متعـدد تسمى مـا قبـل سليف الأنسـولين Pre-Proinsulin التي سرعان ما تفقد مؤخرتها فيتكون سليف الأنسولين Proinsulin (شكل ٢ ـ ٢) ثم ينشطر مرة أخرى فيؤدي ذلك إلى الأنسولين وببتيد «ج» الرابط اللذان يخزنان معا في الحبيبات الإفرازية. إن معدل إفـراز الأنسولـين يتحكم فيه بدرجة عالية معدل الغلوكوز خارج الخلايا ولكن عدة مواد أخـرى قد تنبه إفرازه أيضـا. كما أن التحكم في إنتـاج الأنسولـين مرتبط جـزئياً بـالتحكم في إطلاقه.

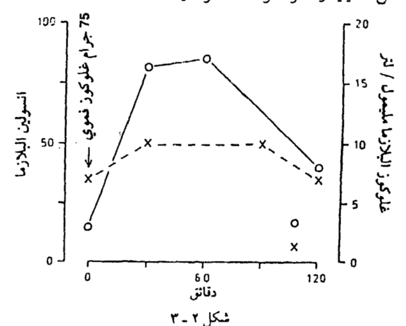


شكل ٢ ـ ٢

جزئية ما قبل سليف الأنسـولين تنشطر في النقاط الموضحة بعـلامة الصليب وتؤدي إلى سـليف الأنسـولين ثم إلى الأنسولين وببتيد «ج» الرابط.

يحتـوي الأنسـولـين عـلى سلسلة ببتيـد «أ» مكـونـة من ٢١ حمـض أمـيني وسلسلة ببتيد «ب» مكونـة من ٣٠ حمـض أميني ويـربط بين السلسلتين جسران من السلفيـد الثنائي Disulphide. بالمقارنـة مع الأنسـولين الأدمي نجـد أن تواتـر الأحماض الأمينية في أنسـولين الخنزير وأنسولين البقر متطابق تقريباً. ولكنه يختلف عن أنسولين الخنزير في حمـض أميني واحد وعن أنسولين البقـر في ثلاثـة أحماض أمينية وهذا ما يجعلهما متميزين مناعيا immunologically distinct ولكن لا ينتقص كثيرا من فاعليتهما في الإنسان.

الأنسولين والببتيد «ج» (الخامل بيولوجيا) تطلق مع بعضهما البعض بالتقاظ exocytosis الحبيبات الفارزة. وينبه هذه العملية ارتفاع الغلوكوز خارج الخلايا وهو العنصر الرئيسي في التحكم (شكل ٢ - ٣) ولكن بعض المواد الأخرى كالأحماض الأمينية والغلوكاغون لها مفعول أيضاً.



شكل ٢ - ٣

يوضح الاستجابة المثالية للأنسولين والغلوكوز بعد جرعة غلوكوز فمويه. معدلات غلوكوز البلازما الموضحة تمثل الحد الأقصى تقريبا للمعدلات الطبيعية.

استقلاب الأنسولين Metabolism

يزول الأنسولين من الدم سريعا ويقدر عمره النصفي half-life بحوالي أربع دقائق وتتم إزالته بنكوصه في عدة أنسجة أهمها الكبد والكلية.

وظيفة الأنسولين

النشاط البيولوجي مرتبط بعدة مناطق صغيرة نسبياً في جزئية الأنسولين ويفترض أن تكون هذه المناطق هي التي تتفاعل مع المستقبلات المحددة الموجودة على أغشية الخلايا. ما يحدث بعد ذلك غير واضح ولكن النتيجة الرئيسية هي تيسير دخول الغلوكوز في الخلية وربما تكون هناك تأثيرات أخرى مستقلة.

إن جميع الأنسجة تقريباً تتأثر بالأنسولين ولكن أكثرها أهمية الكبد والعضلات (بما في ذلك عضلات القلب) والأنسجة الشحمية. التأثيرات العامة ملخصة في الجدول ٢ ـ ١ ليس للأنسولين تأثير على الأمعاء والكلية في تعاملها مع الغلوكوز.

جدول ٢ ـ ١ مفعول الأنسولين

	الأنسولين
عادة يؤدي إلى	نقصه يؤدي إلى
تصنيع الغليكوجين	تحويل الغليكوجين إلى غلوكوز
تصنيع البروتين	تحويل الأحماض الأمينية إلى غلوكوز
تصنيع ثلاثي الغليسريد	تحويل ثلاثي الغليسريد إلى كيتونات
أكسدة الغلوكوز	نقص أكسدة الغلوكوز
	خلال
العواقب السريرية لنقص الأنسولين	
ارتفاع غلوكوز البلازما	
بيليه سكرية	
اباله تناضحية	
تجفاف	
ضمور الدهن والعضلات	
خلال	

مقاومة الأنسولين Insulin resistance

هنالك أحوال كثيرة يبدو فيها أن الأنسولين لا يقوم بوظيفته الطبيعية. هنالك بعض التأملات حول لماذا وكيف يحدث ذلك. من المحتمل أن يكون من

أسبابه تغيير في مستقبلات الأنسولين أما نقصان في عددها أو تغيير في وظيفتها. وقد تعاق الأنشطة ما بعد المستقبلات. من الحالات المعروفة التي تحدث فيها مقاومة نسبية للأنسولين السمنة وداء السكري النوع الثاني Type II Diabetes. نوع حاد من المقاومة يحدث أحيانا في المرضى الذين يعالجون بالأنسولين والذين يشتبه أنهم يعانون من استجابة مناعية (انظر الفصل الرابع).

الغلوكاغون

الغلوكاغون هو سلسلة واحدة من عديد الببتيد له تركيب معروف مكون من ٢٩ حمض أميني. تقاس معدلاته في البلازما بالمقايسة المناعية. الغلوكاغون ضروري لصنع الغلوكوز في الكبد بتحريضه تحلل الغليكوجين glycogenolysis وهو يستجيب للانفعالات فيساعد على الحفاظ على معدل غلوكوز البلازما أثناء النشاط العضلي. ومن التناقض أن الغلوكوز ينبه افراز الأنسولين. دور الغلوكاغون في داء السكري مازال مبهماً. ربما لا يكون مهما في نشوء الداء ولكنه قد يكون عاملاً في إحداث الخلال (انظر تحت «الهرمونات المعدية المعوية» لمزيد من هرمونات خلايا الجزيرة. الفصل الرابع عشر ص. . . .).

استقلاب السكريات Carbohydrate Metabolism

في الغذاء البريطاني المتوسط حوالي ٤٥٪ من الكالوريات تستمد من السكريات ومعظم الكاهلين يتعاطون ما بين ١٠٠ إلى ٣٠٠ جراما في اليوم. تتكون معظم هذه السكريات من النشاء والسكروز وسكر القصب وسكر البنجر واللاكتوز (الحليب) ولكن جميعها تهضم في الأمعاء الدقيقة وغشائها المخاطي فتمتص الأمعاء أحادي السكريد Monosaccharides فقط وبالنسب الآتية تقريباً: ٨٠٪ غلوكوز، ١٥٪ غلاكتوز و٥٪ فركتوز. الفركتوز والغلاكتوز يتم استخراجها في الكبد حتى في غياب الأنسولين أما الغلوكوز فيدخل في السبل الاستقلابية للغليكوجين Glycogen Metabolic Pathways. فالغلوكوز هو الوحيد المتميز في الممارسات الإكلينيكية ومن غير المستطاع استعمال أي نوع آخر من

السكريات في معالجة داء السكري.

في الشخص العادي بعد تناول الأكل يتحكم إطلاق الأنسولين في جلوكوز البلازما ونقله إلى داخل الأنسجة. في حالة المخمصة Starvation طويلة الأمد تظل معدلات الغلوكوز في البلازما طبيعية على الدوام في بادىء الأمر ويتحقق ذلك بتحلل الغليكوجين Glycogenolysis في الكبد والعضلات ولكن هذا المخزون سرعان ما ينفذ فيتم بعد ذلك تركيب الغلوكوز من الأحماض الأمينية حيث أنه ليس من الممكن تركيبها من الأحماض الدهنية.

الاستقلاب الكيتوني Ketone Metabolism

ما تسمى «بالأجسام الكيتونية» (الأسيتوأسيتات وبيتا هيدركسي بيوتيرات والأسيتون) تتكون من الأحماض الدهنية في متقدرات خلايا الكبد. تستعمل الكيتونات كمصدر للطاقة للدماغ والعضلات خاصة في حالات المخمصه. في حالة داء السكري يؤدي نقص الأنسولين الذي ينجم عنه زيادة في الغلوكاغون إلى تخفيض في تكون الشحم من الغلوكوز وزيادة في تحلل الشحم. أن السبل الاستقلابية الخلويه الملائمة والعلاقات المترابطة معقدة للغاية ولكن يبدو أن الغلوكاغون يساعد بطريقة غير مباشرة على دخول الأحماض الدهنية في المتقدرات فيعزز صنع الكيتونات. عندما يرتفع إنتاج الكيتونات ارتفاعا ملموسا يفوق طاقة الجهاز الذي يقوم بتصريفها ـ يزداد معدلها في البلازما والبول. المخمصة وحدها في الأشخاص الطبيعيين ترفع معدلات الكيتونات لدرجة تؤدي إلى اختبارات إيجابية عند فحص البول روتينيا.

نقص سكر الدم Hypoglycaemia

أعراضه وعلاماته

ليس من المألوف أن تظهر أعراض حقيقية حتى ينخفض غلوكوز البلازما إلى أقل من ٢,٥ مليمول في اللتر (٤٥ مليجرام في مائة مليلتر). أعراض نقص

سكر الدم مزيج من التأثيرات المباشرة لافتقار الدماغ للغلوكوز Neuroglycopenia والتأثيرات التي تنتج من إفراز الكاتيكولامينات. الأولى تؤدي إلى الهيوجيه والهياج والتخليط والنعاس بينما تؤدي الثانية إلى العصبية والضعف والوهن والخفقان والجوع والخوف والتعرق ومن ملامحها الأخرى التخليط وفقد الذاكرة ومتلازمات نفسانية مختلفة. كما قد يحدث خلل عصبي متقطع أو بؤري يشبه السكتة. قد يعاني بعض المرضى من أعراض فقدان الوعي أو نوبات الصرع. نمط هذه الأعراض متغير ومتبدل نتيجة لسرعة انخفاض السكر في الدم والأزمان وعمر المريض أثناء نوبة نقص سكر الدم. قد يظهر الفحص الجسدي سرعة ضربات القلب والتعرق والشحوب وتغييرات في الحالة العقلية وفي الحالات الصارمة فقدان الوعي وعلامات عصبية مع وجود ملامح الداء المستبطن (مثل التشمع). بين نوبات نقص سكر الدم لا توجد ملامح محددة لذا في غياب دليل على وجود داء معروف يؤدي إلى نقص سكر الدم، يعتمد كل شيء على تاريخ المرض وتوقيته وعلاقة الأعراض بتناول الطعام. في أغلب الأحيان قد لا يتم التعرف على نقص سكر الدم لفترات طويلة وحتى عندما يتم التعرف عليه قد يكون التشخيص السببي مخادعا.

الأسباب

معظم حالات نقظ سكر الدم متقطعة ومرتبطة بالصيام بالرغم من أن الأعراض قد تحدث بعد ساعات قلائل من تناول الطعام. بعض الأسباب الأخرى مرتبطة بمنبه محدد مثل الكحول. القائمة الكاملة لجميع أسباب نقص سكر الدم كبيرة جدا ولكن الأنواع الرئيسية هي:

١ ـ أسباب بنكرياسية أولية Primary Pancreatic

٢ ـ سميه Toxic

٣ ـ تفاعلية Reactive

٤ ـ كبدية

٥ ـ صماويه

٦ ـ السائدة في الطفولة

١ ـ البنكرياسية الأولية Primary Pancreatic

هذا الاضطراب النادر سببه أنسجة فارزة للأنسولين ولكنها انفرطت من قبضة التحكم الفيزيولوجي وعادة ما يكون السبب في ذلك ورم جزيري insulinoma وهو عبارة عن ورم غدي حميد صغير الحجم مصدره خلايا «ب» ونادرا ما يكون متعددا (أورام مجهرية متعددة microadenosis) وقد يكون خبيثا. المرضى عادة من صغار البالغين أو من هم في سن الكهولة في صحة جيدة وبدون علامات جسدية.

إن التصدي لعلاج هذه الحالات يكون أولا بتنظيم مواعيد الأكل وإعطاء إضافات من الغلوكوز إذا دعت الضرورة، أما العلاج الحاسم والنهائي هو استئصال الورم الجزيري (للتشخيص الكيميحيوي وتحديد الموضع أنظر بعده) إذا أصبح إجراء الجراحة مستحيلا، فالعلاج بعقار الديازوكسيد Diazoxide أو عقار الاستربتوزوتوسين Streptozotocin قد يكون مفيدا.

٢ ـ سميه Toxic

من أهم أسباب نقص سكر الدم في الممارسات الإكلينيكية فرط جرعة الأنسولين إما للاحتياجات المتغيرة أو عن طريق الخطأ أو عمدا للأذى. كما أن سلفونيلات اليوريا Sulphonylureas ذات المفعول الطويل مثل الكلوربروباميد والغليبنكلاميد قد تؤدي إلى نقص سكر الدم ومن غير المألوف أن يؤدي التولبوتاميد إلى نقص سكر الدم. فرط تناول الكحول قد يسبب نقصا شديدا في سكر الدم وهذه الحالات مألوفة لدى مدمني الكحول وربما تكون سببا في هلاكهم. تناول الكحول بكميات متوسطة قد يزيد من حدة نقص سكر الدم التفاعلي (بعده) ويسبب بعض الأعراض عند الأصحاء.

٣ ـ تفاعلية Reactive

في بعض الأشخاص خاصة هؤلاء الذين يميلون إلى الانفعال أو الذين

يعانون من أعراض مقدمة داء السكري يختل سياق الوقائع الطبيعية التي تلي تناول الطعام مما يؤدي إلى ارتفاع نسبي في معدلات الأنسولين في الدم التي تسبب نقصا في سكر الدم. هذه الوقائع قد تتغير مع اختلاف الظروف والأحوال والأعراض خفيفة في أغلب الأحيان. وقد تحدث متلازمة مشابهة بعد استئصال المعدة الجزئي.

٤ ــ كبدية Hepatic

كل أمراض الكبد قد تؤدي إلى نقص سكر الدم ولكن ليس هنالك توافق بين الوخامة النسبية relative severity في كلتا الحالتين وسبب العلاقة بينهما غير مؤكد.

٥ ــ صماويه Endocrine

قصور النخامي وقصور الكظر قد يؤدي إلى نقص سكر الدم. المواد ذات المفعول الشبيه بمفعول الأنسولين قد تفرزها أورام سرطانية.

٦ ــ السائدة في الطفولة Childhood

نقص سكر الدم الوليدي: غلوكوز البلازما ينخفض عادة بعد الولادة مباشرة. وقد يكون هذا الانخفاض مبالغا فيه أو قد يطول أمده ولكنه قد يختفي تلقائيا. مثل هذا الانخفاض أو أكثر منه حدة قد يحدث في الأطفال من أمهات يعانين من داء السكر وقد يحدث نقص سكر الدم الثانوي في الرضع عند إصابتهم بمرض عضال أو نتيجة لعيوب وليدية. الرضع ذوو الأحجام الصغيرة معرضون أيضا للإصابة بنقص سكر الدم ولكن الأشكال الأخرى لنقص سكر الدم في الرضع غير محددة.

هنالك عدة أسباب لنقص سكر الدم في الولدان تحت سن سنة واحدة منها عيوب الاستقلاب الخلقية مثل الغلاكتوزميه Galactosaemia وأمراض تخزين الغليكوجين Glycogen storage diseases. بعض الولدان يعانون من فرط أنسولين الدم المؤكد الذي قد يكون نتيجة لتنسج منتشر في جزيرات البنكرياس ـ ما يسمى «نيسيديوبلاستوسيز nisidioblastosis».

التشخيص

يجب أن يبنى التشخيص على القياس الدقيق لغلوكوز الدم. إن اختبارات «العود Stick» وعدادات الغلوكوز السائدة لا يعول عليهاكثيرا عندما تكون المعدلات متدنية. لذا بالرغم من أنها قد تكون مفيدة في تنظير الولدان أو في أقسام الطوارىء إلا أن الاستقصاءات المختبرية ضرورية للوصول إلى التشخيص النهائي.

في البالغين الذين يعانون من أعراض متقطعة يتحتم قياس معدل الغلوكوز عدة مرات يتم توقيتها مع العوامل التي قد تكون متورطة أو أثناء الصيام طويل الأمد (الذي قد يصل إلى ٧٢ ساعة). أن وجود نسبة عالية من الأنسولين لا تلائم نسبة الغلوكوز في الدم لهو دليل قوي لإفراز الأنسولين الغير متحكم فيه ـ قد يكون مصدره ورم جزيري insulinoma. يساعد على تشخيص الورم الجزيري إظهار ثلاثي هومبيل المكون من: تحريض الأعراض بالصيام وجود نقص سكر الدم المتواقت (مثل معدل غلوكوز البلازما أقل من ٢,٥ مليمول في اللتر) وزوال الأعراض بتناول الغلوكوز.

لقد استعملت عدة اختبارات أخرى (مثل استعمال تناول التلبوتاميد والليوسين والغلوكاغون وغيرها) ولكنها جميعها معقدة وقد تكون ضارة. لا حوجة لمثل هذه الاختبارات في الكبار ولكنها قد تكون ضرورية في الأطفال.

أورام البنكرياس التي تفرز الهرمونات

سرطان البنكرياس الشائع والذي قد ينشأ في ظهارة القناة لا يفرز هرمونا ولكنه قد يكون ـ في بعض الأحيان ـ مصدرا لإنتاج الهرمون «المتنبذ» (أنظر الفصل الثالث عشر). أهم من ذلك الأورام النادرة (غدومات حميدة عادة) تنشأ من APUD (قبط ونزع الكربوكسيل من سلف الأمينات Amine Precursor Uptake and Decarboxylation أنظر الفصل الرابع عشر) وتفرز الهرمونات. تنقسم هذه الأورام إلى مجموعتين: المجموعة الأولى تحتوي على أورام تنشأ من خلايا موجودة طبيعيا في الجزيرات مثل الأورام الجزيرية وأورام الغلوكاغون. المجموعة

الثانية من الأورام تنشأ من خلايا غير موجودة طبيعيا في الجزيرات أهمها الورم المعدي الذي يفرز الغسترين.

الورم الجزيري

قد تم وصفه سالفا (أنظر صفحة)

الغلوكاغونوما Glucagonoma

هذاالورم النادر يسبب متلازمة غريبة تشتمل على داء سكري خفيف ونقص في الوزن والتهاب اللسان والفم وحمامي جلدية ناخره Necrotising Cutaneous Erythema. يثبت تشخيص هذا المرض بوجود نسبة عالية من الغلوكاغون في البلازما. ويعالج باستئصال الورم.

الورم المعدي Gastrinoma

هذه الأورام التي قد تكون مفردة أو متعددة تسبب متلازمة زولنغر ـ اليسون Zollinger–Allison. إن إفرار الغسترين Gastrin المستمر وبكميات كبيرة يؤدي إلى فرط إفراز الحمض المعدي Gastric Acid والذي بدوره يسبب التقرح المفرط الراجع في أعلى السبيل المعدي المعوي Upper Gastro–intestinal tract. في هذه الحالات يكثر الإسهال الذي قد يؤدي إلى سوء الامتصاص malabsorption. الارتفاع المستمر في إفراز عصارة المعدة والحمض المعدي توحي بتشخيص هذه الحالة ويمكن تأكيدها بوجود نسبة عالية من الغسترين في البلازما.

العلاج

العلاج الأمثل هو استئصال الورم ولكن قد يكون من الصعب تحديد موضعه. ما زال البنكرياس خارج نطاق تقنيات التصوير التشخيصي ولكن يبدو أن التفريس المقطعي بمساعدة الحاسوب (CAT) مفيد للغاية.

* * *

قراءة أخرى

Campbell I.L. *et al.* (1982) Insulin biosynthesis and its regulation. *Clinical Science* 62, 449,

Fain J.N. (1984) Insulin secretion and action. *Metabolism* 33, 672.

Friesen S.R. (1982) tumours of the endocrine pancreas. *New England Journal of Medicine* 306, 580.

Crimelius L. & Wilander E. (1980) Silver stains in the study of endocrine cells of the gut and pancreas. *Investigative and Cell Pathology* 3, 3.

Marks V. & Rose F.C. (1981) *Hypoglycaemia*, 2nd edn. Blackwell Scientific Publications, Oxford.

Orci L. (1984) Patterns of cellular and subcellular organisation in the endocrine pancreas. *Journal of Endocrinology* 102, 3.

Reaven G.M. (Ed.) (1983) A symposium on insulin resistance in Type II diabetes *American Journal of Medicine* 74 (supl.), 1.

Schenk H. von (1981) Glucagon — biochemistry, physiology and pathophysiology. *Acta Medica Scandinavica* 209, 145.

الفصل الثالث

داء السكري ـ معالمه السريرية

تعريفه

تعريف داء السكري أنه داء سببه قصور في تحمل السكريات. ويعتمد تشخيصه على إظهار ارتفاع في غلوكوز البلازما. عندما يكون هذا الارتفاع ملحوظاً في المتلازمات السريرية يصبح التعريف جلياً. ولكن ـ كما هو الحال في الكثير من الاضطرابات الصماوية ـ فإن النتائج الحدية ليست نادرة أو غريبة لذا برزت فكرة «ضعف تحمل الغلوكوز» كحالة تختلف عن داء السكري (انظر التشخيص ص ٢٨ لزيادة من التفاصيل).

جيئته

المعالم السريرية لداء السكري الأولي متغيرة، تتراوح بين أعوام من البيلة السكرية الطفيفة إلى الوفاة من الحماض الكيتوني بعد مضي أسابيع قليلة. وقد يأتي الداء في أي عمر من سن الرضاع المبكر إلى الشيخوخة المتقدمة. الأعراض الرئيسية هي البول والعطاش التي قد لا يضع لها المرضى أهمية ولا يبوحون بها إلا إذا سئلوا عنها. في بعض الأحيان قد تكون الجيئة غامضة مع أعراض كآلام البطن والضعف أو فقدان الوزن فقط. وقد يظهر داء السكري بمحض الصدفة في مريض يعاني من اضطراب آخر أو قد ينجلي نتيجة للكروب كالحمل والانتان.

التشخيص المتأخر في حالة داء السكري النوع الثاني قد يكون من سوء

الحظ ولكنه في حالة النوع الأول قد يكون كارثة ومن السهل أن نخطىء التشخيص إن لم نضعه في عين الاعتبار على الدوام.

ملحوظة: فحص البول الروتيني ضروري في الممارسات غير أنه يجب استقصاء البيلة السكرية المنفردة بقياس غلوكوز الدم. البيلة السكرية الكلوية المصحوبة بمعدل غلوكوز دم طبيعي مألوفة وليست ضارة ولا علاقة لها بداء السكري.

أعراضه وعلاماته

ماعدا التغيرات التي تطرأ على النظر (انظر ص ٦١) فإن ارتفاع السكر في الدم في حد ذاته لا يؤدي إلى أي أعراض غير أن بعض المرضى يعتقدون أنه بإمكانهم التعرف عليها. إن تسرب الغلوكوز في البول عندما يتعدى معدله في البلازما ١٠ مليمولات في اللتر يسبب الإبالة التناضحية Osmotic diuresis التي تؤدي إلى التجفاف فالإحساس بالظمأ. الملامح الرئيسية لنوعي داء السكري الأساسيين والأسماء البديلة موضحة في جدول ٣ ـ ١.

جدول ٣ ـ ١ الشكلان الرئيسيان لداء السكري

النوع الأول	النوع الثاني
المترادفات	
الشباب	داء سكري الراشدين أو الناضجين
ذو البداية المبكرة (قبل سن الثلاثين)	ذو البداية المتأخرة (بعد سن الثلاثين)
المعتمد على الأنسولين	غير معتمد على الأنسولين
الملامح	
النحافة	السمنة مألوفة
الفقدان المفرط في الوزن	فقدان الوزن طفيف
الحكة غير مألوفة	الحكة مألوفة
سقم، غثيان، وقيء	سقم خفيف
الخلال مألوف	لا يوجد خلال
العلاج بالأنسولين ضروري	لا حوجة للعلاج بالأنسولين
الظمأ والبوال	الظمأ والبوال

إن التبـاين بين أنـواع داء السكري المختلفـة أبعد مـا يكون عن الكـمال. بعض المـرضى صغـار السن قـد يعـانـون من داء السكـري الـذي لا يحتـاج إلى الأنسـولين ولكن كثـيرا ما تـظهر عليهم أعـراض داء السـكـري الأولى مكتملة في غضـون سنـة أو سنتـين. كـما قــد يصـاب بعض كبــار السن بـداء السكــري الأولي. من الضروري أن ندرك الفرق بين داء السكري المعتمـد على الأنسـولين (النوع الأول) وداء السكري الـذي يعالـج بالأنسـولين. العـديد من مـرضى داء السـكـري الثانـوي يحتاجـون إلى العلاج بـالأنسولـين مستقبـلا (انـظر ص ٥٢) للتحكم في غلوكوز البلازما ولن يصابوا بالخلال عند سحب الأنسولين لـذا فإنهم ليسوا معتمدين على الأنسولين.

في حالة داء السكـري النوع الأول لا يتعـدى تاريـخ المرض عـدة أسابيـع فالظمأ والبوال سرعان ما تلحق بهما أعراض تكون أكثر ضراوة، كالخمول المتزايد وفقـدان الشهيـة وفقـدان الـوزن ثم قـد تـظهـر آلام العضـلات وضيق التنفس والغثيان والقيء وآلام البطن خاصة عند الأطفال. وفي بعض الأحيان إذا لم يتلق المـريض العلاج فـإنه يشعـر بالنعـاس وقد يفقـد وعيه نتيجـة الحـماض الكيتوني.

عند الفحص نجد المريض نحيلا جفيفا dehydrated وقد تكـون علامـات الحماض الكيتوني واضحة (انظر ص ٣٧). إن وجود مضاعفـات بعيد الاحتـمال ولكن قد نجد ما يعجل بحدوثها مثل الخمج infection.

أما في داء السكري النوع الثاني قد يمتد تـاريخ المـرض إلى عدة أشهـر وقد يشكو المريض من الضعف والوهن ومن درجات متفـاوتة من فقـدان الوزن. أما الحكـة الفـرجيـــة Pruritus vulvae والتهـاب الحشفـــة balanitis فمن الأعـراض المألوفة.

عنـد الفحص نجد أن الغـالبيـة العـظمى من المـرضى تعـاني من السمنـة والبـدانة، مـاعدا التهـاب الفرج والحشفـة الناجم عن الخمـج الثانـوي لا نجد علامات مميزة غير فقدان منعكسـات العرقوب ankle reflexes أحياناً نلاحـظ بعض

المضاعفات عند رؤية المريض لأول مرة وهذا يعني أن الداء طال أمده دون التعرف عليه وتشخيصه.

هنالك أشكال أخرى نادرة لداء السكري الأولي منها داء السكري ذو البداية المتأخرة وتزامل البوالة التفهه مع داء السكري والضمور البصري والصمم كما أن داء السكري الثانوي قد يكون نتيجة لعطل البنكرياس.

التشخيص

إن بعض الاختبارات والملاحظات ضرورية وحاسمة للوصول إلى التشخيص والعلاج السليم.

البيله السكرية Glycosuria

من خصائص البول السكري أن يكون غزيرا بسبب الإبالة التناضحية الناتجة عن البيلة السكرية وأن يكون شاحبا نتيجة لتخفيف الصباغ بكميات البول الغزيرة. وأن تكون كثافته النوعية عالية نسبة لوجود الغلوكوز في البول.

البيلة السكرية يمكن اكتشافها باختبار العود Stick test وكثير من هذه الاختبارات متوفر أما للغلوكوز منفرداً أو في مجموعات متنوعة من الاختبارات الأخرى. فاختبار العود يستخدم تفاعلا خاصا لاكسيداز الغلوكوز لذا تكون النتائج الايجابية الزائفة نادرة ولكن بالرغم من ذلك فإنها حساسة وتكشف مستويات ضئيلة من البيلة السكرية والتي قد لا تكون معتدة insignificant لذا يجب تعزيزها باختبارات أخرى للوصول إلى التشخيص السليم. والبيله السكرية يمكن تقدير كميتها بواسطة اختبار دياستيكس Diastix.

يجب الأخذ في الاعتبار أن الكيتونات قد تعوق التفاعل فتؤدي إلى نتائج ضعيفة زائفة في حالات الحماض الكيتوني.

البيله الكيتونية Ketonuria

إن اختبارات العود منفردة أو مجتمعة كافية للمسح العام ويمكن أن تعطي تقديرا تقريبياً عن كميات الكيتونات فهي حساسة للغاية وتعطي تفاعلات إيجابية للخلال ketosis الناتج عن المخمصة starvation.

غلوكوز البلازما

عند قياس غلوكوز البلازما كيميائيا يجب استعمال أحد الطرق الأنزيمية الدقيقة والمحددة. الدم المأخوذ من الشعيرات الدموية يحلل في حينه أما إذا أخذ الدم من الوريد فيجب أن يخلط مباشرة مع مثبط مناسب كالفلوزيد ليمنع تحلل السكر. معدلات غلوكوز الدم في الشعيرات تفوق معدلاتها في الأوردة ب ١,١ مليمول في اللتر إلا في حالات الصيام. كما أن معدلات غلوكوز البلازما تفوق معدلات غلوكوز الدم ب ١,١ مليمول في اللتر.

إن قياس معدلات غلوكوز الدم باختبارات العود مفيدة في الأجنحة والمنازل كما يمكن تحسين دقتها باستعمال أجهزة قياس انعكاسية ولكنها ليست كافية من أجل التشخيص إلا في الحالات المفرطة.

اختبار تحمل الغلوكوز (ج. ت. ت.)
Glucose Tolerance Test (G.T.T.)

هذا اختبار قيم ومفيد ولكنه إذا كرر فإن النتائج قد لا تتطابق تطابقاً جيداً حتى لو أجري الاختبار بعد اتخاذ كل الاحتياطات المذكورة أدناه. فعلى المريض أن يمارس نشاطه العادي وأن لا يخفض من غذائه (ما لا يقل عن ١٢٥ جراماً من السكريات) لمدة ثلاثة أيام على الأقل قبل الاختبار. وبعد صيام لمدة اثنتي عشرة ساعة أثناء الليل يجلس المريض هادئاً لمدة نصف ساعة ويمتنع المريض عن التدخين منعاً باتاً ثم تؤخذ عينة الدم وعينة البول. بعد ذلك يشرب المريض ٢٥٠ - ٣٥٠ مليلترا من الماء تحتوي على ٧٥ جراماً من الغلوكوز مع إضافة قليل من النكهة إذا رغب المريض في ذلك.

أما بالنسبة للأطفال فجرعة الغلوكوز تعادل ١,٧٥ جرام لكل كيلو جرام واحد من وزن الطفل (حتى الوصول إلى جرعة الكبار). بعد ذلك يرتاح المريض دون أن يدخن أو يأكل لمدة ساعتين بينما تؤخذ عينات الدم والبول كل ٣٠ دقيقة.

تحليل نتائج الاختبارات

١ ــ ارتفاع عشوائي في معدل غلوكوز الدم أي أن يكون معدله أكثر من ١٥ مليمول في اللتر (٢٧٠ مليجرام في كل مائة مليلتر) خاصة إذا صحبته بيله كيتونيه وبعض الأعراض. يعني ذلك داء سكري مؤكد ولا داعي لإجراء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي. تقع الغالبية العظمى من المرضى في هذه الفئة.

٢ ــ معدل عشوائي طبيعي لغلوكوز الدم مع تعسلن أكثر من ١٠٪ من الهيموجلوبين، يعني هذا داء السكري المؤكد تقريبا.

٣ ــ بيلة سكرية مع معدل طبيعي لغلوكوز الدم، تعني بيله سكرية كلويه لا علاقة لها بداء السكري.

د ــ تحليل اختبار تحمل الغلوكوز الفموي (انظر تحت قراءات اضافية للتوصيات التي رفعت لهيئة الصحة العالمية).

معدلات غلوكوز الدم في الشعيرات الدموية (ميلمول في اللتر).

	مع الصيام	بعد ساعتين
الطبيعي	أقل من ٦,٦	أقل من ٧,٧
تحمل الغلوكوز الضعيف	أقل من ٦,٦	٧,٨ إلى ١١,٠
داء السكري	أكثر من ٦,٧	أكثر من ١١,١

(معدلات غلوكوز الدم الوريدي تقل ب ١,١ مليمول في اللتر من هذه المعدلات).

الصعاب المتعددة التي تنجم عن تحليل النتائج

أ ـ إذا كان المعدل مرتفعاً أثناء الصيام ولكنه يصبح طبيعياً بعد ساعتين لا يمكن تصنيف هذه النتائج.

ب ـ إذا ارتفع المعدل فوق ١١ مليمول في اللتر أثناء الاختبار ولكن كانت معدلاته أثناء الصيام وبعد ساعتين طبيعية ـ قد يطلق على هذه الحالة، «منحنى التخزين البطيء» هذه النتائج قد تحدث بعد استئصال المعدة وقد لا تكون لها أهمية فيما يتعلق بداء السكري.

جـ ـ أن استعمال مفهوم «ضعف تحمل الغلوكوز» (أي أن يكون معدل الغلوكوز طبيعيا مع الصيام ومرتفعا نوعاً ما بعد ساعتين) يثير كثيراً من المشاكل عند المعالجة ـ انظر الفصل الرابع.

السببيات Aetiology

ليس هناك أسباب واضحة لداء السكري الأولي ولكن عدة عوامل قد تكون متورطة في أسبابه.

الأسباب الوراثية Genetic

لاشك أن العوامل الوراثية تلعب دوراً في الإصابة بهذا الداء. إن الترابط بين توأمي البيضة identical twins (وحيد الزيجوت monozygotic) وداء السكري الثانوي عال ولكن الترابط مع داء السكري الأولي ضعيف جداً. لمرضى داء السكري الأولي قابلية عالية لحمل التوافق النسيجي لمستضد الكرويات البيضاء (أ) histocompatibility leucocyte A (٥ ل ـ أ HL-A) في المواضع در DR3٣ ودر DR4 ٤ كما لوحظت علاقته المعقدة مع جهاز ٥ ل ـ أ وليس هنالك ترابط بين الـ ٥ ل ـ أ وداء السكري الثانوي بالرغم من أنه داء عائلي فأطفال الأبوين المصابين بالسكري أكثر قابلية للاصابة بالسكري من غيرهم. ورغم أن نسبة الخطر الحقيقي من الإصابة ليس مؤكدا، إلا أنه قد يكون ثلاثة أضعاف حدوثه

عند غيرهم من الأطفال كما أن نسبة الإصابة بالسكري بين الذكور والإناث تميل إلى التغيير مع مرور الزمن. ففي المملكة المتحدة في الوقت الحاضر تتساوى الإصابة بالسكري في الذكور والإناث.

الخمج

إن الإصابة بداء السكري الأولي تبلغ ذروتها في سن ٦ إلى ١٢ سنة وفي فصلي الخريف والربيع. ربما يكون ذلك مرتبطا بالزيادة في حالات الخمج الفيروسي في المجتمع والذي يؤدي إلى التهاب الجزيرات في الأشخاص المعرضين له. (من الفيروسات المورطة كوكساكي ب٤ وفيروس الحصبة الألمانية وفيروس النكاف وفيروس ابستاين بار).

المناعة الذاتية

وجدت أضداد لنسج الجزيرات في أغلب حالات السكري المعتمد على الأنسولين والتي تم تشخيصها مبكرا ولكن هذه الأضداد تختفي عادة مع مرور الزمن ربما بعد تدمير الجزيرات.

الكرب Stress

قد يؤدي الإجهاد الجسدي إلى الإصابة بالسكري، كما أن الأذى البدني الجسيم كالحوادث الخطرة والحروق والعمليات الجراحية والاحتشاء العضلي القلبي يضعف عملية إطلاق الأنسولين. فالحمل (سكري الحمل) أو تعاطي الكورتيكويدات يمكن أن يكون لها نفس التأثير على جلوكوز البلازما مع اختلاف في الأسلوب.

الغالبية العظمى من المرضى تسترد تحملها للسكريات بعد انقشاع الأزمات والصدمات ولكن في بعض الحالات قد يستقر المرض ويدوم فيثير بعض المشاكل الطبية الشرعية إذا تسبب فيه حادث مروري مثلا.

الحمل

بالإضافة إلى البيله السكرية الخفيفة المألوفة التي تواكب الحمل يظهر على بعض النساء الحوامل داء السكري الجلي (سكري الحمل) الذي قد يهدأ بعدالولادة في بعض الحالات ولكنه في أغلب الحالات يهدأ وقد يعود مرة ثانية في الحمل المستقبلي. بعض النساء اللاتي أصبن بسكري الحمل الذي هدأ يظهر عليهن داء السكري في وقت لاحق. إن احتمال الإصابة بداء السكري يزداد مع ارتفاع مرات الحمل وفي اللاتي يخلفن أطفالا ذوي أحجام كبيرة.

الغذاء

من غير المحتمل أن يكون الغذاء سببا من أسباب داء السكري الأولي ولكن هنالك احتمال لعلاقة بين الغذاء وداء السكري الثانوي.

إن ارتفاع نسبة السكريات في الغذاء في حد ذاته ليس ضارا بالإنسان ولكن السكر النقي خاصة إذا استهلك بكميات كبيرة كما هو الحال في المملكة المتحدة قد يكون ضارا.

السمنة

إن معدلات أنسولين البلازما عند السمان تميل إلى الارتفاع كما أن لهم مناعة نسبية ضد الأنسولين. فالسؤال لماذا يبقى بعض الأشخاص السمان ربما لعدة سنين قبل أن يصابوا بداء السكري؟ الإجابة على هذا السؤال غير شافية ولكن من المؤكد أن الكثير من مرضى السكري ذي البداية المتأخرة يعانون من السمنة.

العقاقير

بعض العقاقير تحد من تحمل السكريات أو قد تؤدي إلى داء السكري الحقيقي من النوع الثانوي عادة. من بين هذه العقاقير الكورتيكوستيرويدات

(والهرمون موجه قشرة الكظر ومدرات البول التيازيدية) . قد يهدأ داء السكري بعد سحب هذه العقاقير ولكنه قد يدوم في بعض الأشخاص ذي القابلية لذلك. أن موانع الحمل الفموية قد تسبب فقدانا بسيطا في تحمل السكريات ولكنها لا تؤدي إلى داء السكري الحقيقي.

إفراز ومقاومة الأنسولين - Insulin Secretion and Resistance

إن العلاقة بين داء السكري وإنتاج الأنسولين علاقة معقدة ولا شك أن هنالك قصور في إنتاج الأنسولين في حالات داء السكري الأولي وقد ينعدم تماما عاجلا أو آجلا. أما في حالات السكري الثانوي المصحوب بالسمنة فمعدلات أنسولين البلازما قد تكون طبيعية وفي بعض الحالات مرتفعة وتستجيب لشحنات السكريات ولكنها غير فعالة نسبيا. من المعتقد أن تكون مقاومة الأنسولين نتيجة لانخفاض في إعداد مستقبلات الأنسولين أو تشويشها كما أن الوظيفة بعد المستقبلات قد تكون متعطلة أيضا. في نسبة عالية من مرضى داء السكري الثانوي وفي بعض الأحيان بعد عدة سنوات ينخفض إفراز الأنسولين ولكنه لا يتوقف تماما.

الوبئيات Epidemiology

لقد أجريت دراسات واسعة في وبئيات داء السكري لإلقاء الضوء على سببياته وقد أحرزت هذه الدراسات بعض النجاحات. إن داء السكري معروف منذ القدم ولكن مدى انتشاره لا يتبدل. قد ورد أن نسبة المصابين بداء السكري تعادل حوالي ١٪ من جميع السكان وهذه النسبة تنطبق على المملكة المتحدة في الوقت الحاضر. هذه النسبة تشير إلى الحالات التي قد تم تشخيصها بينما هنالك نسب من الحالات التي لم تكتشف بعد تعادل هذه النسبة. إن انتشار داء السكري يزداد مع تقدم السن وهو أكثر حدوثا في مناطق المدن الداخلية الفقيرة نسبيا. ففي المملكة المتحدة ترتفع النسبة عدة مرات بين الآسيويين بالمقارنة مع القوقازيين الأوربيين في نفس المجتمعات. ربما يكون هنالك عامل جيني. في كثير

من المجتمعات المعزولة وفي أجزاء مختلفة من العالم وجد أن نسبة الإصابة بداء السكري قد ترتفع إلى ٥٠٪.

المرضيات Pathology

في كثير من حالات السكري الأولي تظهر تغيرات نسجية في الجزيرات، كانخفاض وزنها والتليف والتنكس الزجاجي Hyalinization والارتشاح اللمفاوي Lymphocytic infiltration التي تشير إلى تدمير الجزيرات وفقدان إنتاج الأنسولين. لا يعرف الكثير عن البنكرياس في حالات السكري الثانوي.

من سمات المضاعفات الوعائية المجهرية microvascular المميزة سماكة الغشاء القاعدي، والافتراض السائد الآن أن هذه السمة هي نتاج لداء السكري وأنها ليست عملية مستقلة. ربما يكون لتراكم الصربيتول نتيجة لمفعول الألدوزريدكتاز أهميته في هذه التغيرات. فأم الدم المجهرية microaneurism من أهم ملامح الخلل في الشبكية وعضلة القلب. أما في الكلية فالملامح النسيجية في اللمه الكبيبية Glomerular tuft عقيدية nodular (Kimmelstiel Wilson) أو منتشرة diffuse أو نضحية exudative وكلهاتؤدي في النهاية إلى التنكس الزجاجي الكبيبي Glomerular Hyalinization. ومن ملامح اعتلال الأعصاب السكري زوال النخاعين القطعي Segmental demyelination الذي يصيب الأعصاب المحيطية كما تتلاشى الخلايا من عقد الجذر الظهري dorsal root ganglia والقرن الأمامي anterior horn والمحاور axons. إن اعتلال الأوعية المجهري قد تكون له أهميته بالنسبة للأعصاب المحيطية. إن مرضيات اعتلال الأوعية الكبرى التي قد تصحب داء السكري لا تختلف عن تلك في غير المصابين بداء السكري.

قد يزامل داء السكري الثانوي اضطرابات البنكرياس الكبرى كالتهاب البنكرياس المزمن والصباغ الدموي والسرطان وأن الرباط بين السرطان وداء السكري الثانوي رباط وثيق ولكنه قد يتضمن شيئا أهم من تدمير أنسجة البنكرياس فقط.

الاضطرابات التي تزامل داء السكري

بالإضافة للمضاعفات العديدة التي قد تصحب داء السكري (انظر بعده) نجد أن مرضى داء السكري معرضون للإصابة بعدة أمراض لا علاقة لها بداء السكري، من أهمها - والذي لا نجد له تفسيرا حتى الآن - ضغط الدم الأساسي والذي يحدث في ٣٠ - ٥٠٪ من مرضى داء السكري.

النوع الثاني. أمراض الدرقية تحدث في ٣ - ٥٪ من مرضى السكري (بالمقارنة لـ ١٪ من غير المصابين به) كما أن هنالك ارتفاع في حالات داء أديسون وفقر الدم الوبيل. ويحتمل توريط العملية المناعية الذاتية في ذلك. أن لداء السكري ارتباط ببعض الاضطرابات الوراثية مثل رنح فريدريك Fredreich's ataxia وحثل توتر العضل dystrophia myotonica.

مضاعفاته

من نواحي عديدة تعتبر مضاعفات داء السكري أهم سمة من سمات الداء حيث أنها مصدر القلق والإزعاج والأخطار وعلاج معظمها عسير ومضني.

يمكن تصنيف المضاعفات كالآتي:

كيميحيويه.

وعائية صغرى (مجهرية).

وعائية كبرى.

عصبية.

متنوعة.

فالمضاعفات الكيميحيويه قد تحدث في أي وقت بعد الإصابة بالداء وقد تكون جزءا من الصورة التي يظهر بها الداء. وهذه المضاعفات أقل حدوثا في داء السكري النوع الثاني. أما المضاعفات الأخرى فتعتمد على مدة الإصابة بالمرض مع اختلاف كبير بين شخص وآخر. فالمقياس الزمني يمتد ما بين ١٠ - ٥٠ سنة حتى أنه في حالة داء السكري الأولي حديث التشخيص لا نجد مضاعفات وعائية. بينما المرضى الذين ظلوا يتعاطون الأنسولين لمدة أربعين عاما هم أكثر

تعرضا للتغيرات الوعائية. لا مفر من إصابة مرضى داء السكري النوع الثاني بالمضاعفات الوعائية وهي في الحقيقة من المضاعفات الشائعة خاصة في الأرجل.

الكيميحيويه

إذا أفلت داء السكري من قبضة العلاج فارتفع غلوكوز الدم ارتفاعا عاليا قد يحدث نوعان من المضاعفات الكيميحيويه.

الحماض الكيتوني (سبات سكري diabetic coma وطليعة السبات Precoma).

ربما يكون الحماض الكيتوني من المظاهر الأولية لداء السكري الأولي ولكنه يظهر عادة أثناء العلاج وقد تعجل بعض العوامل بحدوثه مثل وطأة الخمج كما أنه وبنفس القدر قد يحدث دون أسباب أو مقدمات.

في المراحل الأولية كثيرا ما يشكو المريض من الغثيان وفقدان الشهية. في بعض الأحيان تخفض جرعة الأنسولين أو توقف تماما للفهم الخاطىء إنه الإجراء الملائم. عند توقف المريض عن تناول الطعام وفي غضون أيام قلائل تزداد حدة الظمأ والبوال مع الهزال وفقدان الشهية والقيء وآلام البطن والخمول لدرجة الإغماء وفقدان الوعي.

عند فحص المريض نجده يعاني من التجفاف وجفاف البشرة واللسان وعيناه غارقتان ونبضه سريع وضغطه منخفض وتنفسه سريع وعميق (عوز هواء كسمول Kussmaul air hunger) ورائحة الاستون الزكية تفوح من نفس المريض فيستبينها ذوو الأنوف الحساسة. ثم يؤكد التشخيص بالاختبارات الكيميحيويه. فالبول يحتوي على مالا يقل عن ٢٪ غلوكوز مع بيله كيتونيه Ketonuria ثقيلة.
أما في البلازما فنتوقع وجود:

- الغلوكوز بمعدل يفوق الـ ٢٠ مليمول في اللتر (أكثر من ٣٦٠ مليجرام في مائة مليلتر).
- البيكربونات أقل من ١٠ مليمول في اللتر.

ـ ضغط ثاني أكسيد الكربون PCO2 أقل من ٤ كيلو باسكال (أقل من ٣٠ مليمتر زئبق).
ـ باهاء PH أقل من ٧,٢.

وقد ترتفع يوريا الدم blood urea أما بوتاسيوم البلازما قد يكون طبيعيا أو مرتفعا. وفي بعض الأحيان يرتفع غلوكوز البلازما ارتفاعا طفيفا بالرغم من الخلال الوخيم.

سبات وطليعة سباط فرط الأسمولية الغير كيتوني Hyperosmolar non-Ketotic Coma and Precoma

أقل انتشارا من الحماض الكيتوني ولكنها ليست نادرة. وتحدث عادة عند البدين الذي يتتابه داء السكري النوع الثاني، وإما أن تكون إصابته طفيفة أو لم تشخص بعد. فالملامح الإكلينيكية مماثلة لتلك التي وصفت أعلاه مثل التجفاف والنعاس ولكن بدون حماض acidosis لذا يكون التنفس طبيعيا ولا توجد كيتونات في البول وإن وجدت تكون بكميات ضئيلة. ويرتفع غلوكوز الدم ارتفاعا شديدا (لذا نجد فرطا في الاسمولية) وقد يرتفع صوديوم البلازما أيضا. إن التمييز بين نمطي هذا الخلل الكيميحيوي ليس سهلا كما أن هنالك أنماط أخرى.

في حالات داء السكري قد يحدث حماض لبني Iactic Ketosis ولكنه أصبح غير مألوف هذه الأيام.

مضاعفات وعائية صغرى (مجهرية) Microvascular

هذه المضاعفات خاصة بداء السكري وقد تنتاب عدة أعضاء من الجسم ولكن الأعراض والعلامات تنشأ في الشبكيات retinae والكبيبات Glomerulae وعضل القلب وربما بعد الأعصاب.

اعتلال الشبكية Retinopathy

كثير الحدوث عند مرضى السكري كبار السن خاصة الذين يعانون من داء

السكري لمدة تربو على الخمسة عشر عاما. اعتلال الشبكية طفيف عادة وبدون أعراض وقد يتطور ببطىء. كل الحالات المستعصية تهدد النظر. ففي المملكة المتحدة يعتبر اعتلال الشبكية السكري من أهم أسباب فقد البصر تحت سن ٦٥ سنة.

سمات اعتلال الشبكية السكري

هنالك خمس عناصر يمكن تمييزها وقد تحدث منفردة ولكن كثيرا ما تزداد حدتها مجتمعة وحجم الضرر يتفاوت كثيرا ممتدا من عدة نقاط dots وتنضحات exudates (اعتلال شبكي خلفي background retinopathy) إلى تدمير شامل.

أ ــ نزف haemorrhage وقد يكون في شكل نقاط حمراء صغيرة لا يمكن تمييزها من أمهات الدم المجهرية microaneurisms (أنظر بعده) أو بقع نزف أكبر حجما.

ب ــ تكوين أوعية جديدة وتبدأ بشعيرات دقيقة تتحول إلى رقعة واسعة من الأوعية الجديدة.

جـ ــ تلف الأوعية، تبدو الشرايين والشرينات arteries and arterioles معوجة أو قد تنسد تجاويفها بينما تتمدد الأوردة وتصبح خرزية وتظهر على الشرينات أمهات الدم المجهرية الكيسانية التي تبدو وكأنها نقاط صغيرة حمراء.

د ــ تنضحات exudates وهي الترسبات الدهنية ذات اللون الأصفر الشاحب، حدودها فصيصية حادة Sharp lobulated outlines (تسمى التنضحات الصلبة) وقد تلتف حول الأوعية الدموية في شكل حلقات.

هـ ــ اعتلال الشبكية التكاثري Proliferative retinopathy، في الحالات الصارمة أو المتأخرة يبدأ النزف وتكوين الأوعية الجديدة في الانتشار إلى الأمام داخل السائل الزجاجي vitreous وتظهر أنسجة ليفية وفي بعض الأحيان تنفصل الشبكية retinal detachment.

هنالك سمات أخرى يمكن مشاهدتها، فالأضرار lesions المجاورة قد تسبب وذمة بقعية macular oedema وتقليص حدة البصر. انسداد الأوعية يؤدي إلى تكوين رقع بيضاء حافتها غير واضحة (تسمى التنضحات الرخوة) بسبب التنكس المحوري oxonal degeneration ولكن هذه التغييرات ليست خاصة بداء السكري لأنها قد توجد في حالات ارتفاع ضغط الدم أيضاً.

إن خطر الاصابة باعتلال الشبكية يزداد عند الحمل وبين المدخنين. وهو مرتبط بوجود اعتلال مجهري في أجزاء الجسم الأخرى. كما أن احمرار القزحية Rubeosis of the iris ـ (أوعية جديدة في القزحية) قد يصاحب اعتلال الشبكية التكاثري.

الاعتلال الكلوي Nephropathy

التغييرات الوعائية في اللمم الكبيبية Glomerular tuft مألوفة في داء السكري (انظر المرضيات ص ٣٥). هذه التغييرات لا تصحبها أعراض في الحالات المبكرة وتكتشف بوجود بيله البومينية albuminuria متوسطة. عادة هذا هو كل الذي يحدث ولا يؤدي إلى قلق أو عناء. ولكن في نسبة ضئيلة من المرض قد يحدث عطل كلوي تصاعدي يؤدي إلى اليوريميا فالوذمة ولكن يندر حدوث متلازمة كلائية حقيقية.

مضاعفات وعائية كبرى Macrovascular

إن عصيدة atheroma الشرايين الكبرى وما تسببه من انسداد في الأوعية الدموية (احتشاء عضلي قلبي myocardial infarction، خثار مخي cerebral thrombosis واقفار الأرجل ischaemia of the legs) التي تحدث لمرضى السكري لا تختلف عن التي تحدث لغير مرضى السكر ولكن الضرر الذي يحدث عند مرضى السكري يكون أكثر انتشاراً وينتاب الأوعية الصغيرة كذلك وأن هذه الأضرار تظهر في سن مبكرة عند مرضى السكري. كما أن مرضى السكري أكثر قابلية لاعتلال العضل القلبي نتيجة لأمراض الأوعية المجهرية.

المضاعفات العصبية

قد تتأثر الأعصاب المحيطية Peripheral nerves والجهاز العصبي التلقائي autonomic nervous system ولكن الجهاز العصبي المركزي central nervous system قد ينجو من الإصابة ماعدا السكتة.

اعتلال الأعصاب المحيطي PERIPHERAL NEUROPATHY

اعتلال الأعصاب المحيطي النموذجي حسي sensory ومتناظر symmetrical ورغم انتشاره إلا أنه عادة لا تصحبه أعراض ويتم اكتشافه بفقدان المنعكسات الوترية Tendon reflexes وحاسة الاهتزاز Vibration sense وهي أكثر وضوحا في الأرجل من الأذرع. وفي الحالات المستعصية قد يكون التنمل والمذل Paraesthesia في الأقدام مزعجا والخدار anaesthesia خطرا حيث أن الأقدام قد تصاب دون الاحساس بالإصابة أو ملاحظتها وفي بعض الأحيان قد تسبب آلاما مبرحة. في الحالات النادرة قد تحدث إصابات منفردة للأعصاب المحورية التي قد تكون حسية أو حركية أو الاثنين معاً. كما قد يصاب المريض بمفاصل تشاركوت Charcot's وبالضمور العضلي.

إصابة الأعصاب القحفية نادرة وتميل إلى الشفاء بسرعة مثلما يحدث في حالات شلل بيل Bell's Palsy.

الاعتلال العصبي التلقائي

Autonomic Neuropathy

الاعتلال العصبي التلقائي كثير الحدوث ولكنه لا يكتشف إلا بالفحص لأنه في أغلب الحالات لا تصحبه أعراض، ربما نجد تغييرات حدقية Pupillary واضطرابات في المثانة وتغييرات في العرق وفقدان الانعكاسات المحركة الوعائية Vasomotor reflexes مع ارتفاع ضغط الدم الوضعي Postural hypertension.

«الاسهال السكري» غير مألوف ولكنه من الشكاوي المضنية نتيجة

للاعتلال العصبي التلقائي في الأمعاء.

مضاعفات متنوعة

أقدام السكري «Diabetic Feet»

تسبب مشاكل خاصة. قد يكون الضرر الرئيسي افقاريا ischaemic مع موات Gangrene في بخس toe واحد أو أكثر نتيجة انسداد شرايين صغيرة نسبياً في الأقدام. وفي بعض الأحيان يحدث الانسداد في الشريان الفخذي فيؤدي إلى انتشار واسع للأقفار أو الموات كما قد يكون الخمج الثانوي مزعجاً. إن دور الاعتلال العصبي في ذلك غير واضح المعالم ولكن النفطات والقرحات blisters and ulcers قد تعقب الاصابة الطفيفة التي لا يلاحظها المريض.

الخمج

يقال أن مرضى السكري أكثر قابلية للإصابة بالخمج من غيرهم ولكن قليلا ما يسبب مشكلة إلا إذا أصاب البشرة والسبيل البولي. إن الجمرة Carbuncle من المضاعفات التقليدية ولكنها ليست من مظاهر السكري المألوفة. وقد يكشف الانتان Sepsis عن السكري الكامن. وليست هنالك زيادة في احتمال الاصابة بالسل.

السد (أعتام عدسة العين) Cataract

كثير الحدوث لدى مرضى السكري وقد يأتي في سن مبكرة مقارنة بغير مرضى السكري ويظهر عادة في شكل خطوط محورية radial مستقيمة أو في شكل نقاط مبعثرة.

الوظائف التناسلية

يشكو كثير من الذكور في سن الكهولة من عنانة بالمطة erectile impotence ويعتقد أن من أسبابها الاعتلال العصبي التلقائي ولكن لا يوجد دليل على ذلك. إن فقدان الوظيفة التناسلية لم تسجل بعد في الإناث كما هو الحال في الذكور ولكن

عدم المقدرة للوصول إلى الايغاف orgasm شيء متوقع ولكن الخصوبة في كلا الجنسين وكذلك انتظام الدورة الحيضية في النساء تظل طبيعية.

البشرة

الاعتلال الجلدي الوحيد المميز عند مرضى السكري هو البلى الفيزيولوجي الشحماني السكري Necrobiosis Lipoidica Diabaticorum وهو أكثر انتشاراً عند النساء في سن الكهولة المبكرة ويتمركز في البشرة. هنالك بعض الحطاطات papules التي تتطور فتكون لويحات حمراء وردية وصفراء ثم تتقرح ولكنها تلتئم فيما بعد. كما أن نسجيتها مميزة.

شحوم البلازما

إن معدلات الكولسترول وثلاثي الغليسريد في البلازما خاصة ما قبل البورتينات الشحمية ب Pre-B-lipoproteins تميل إلى الارتفاع في حالات داء السكري التي لم يتم علاجها. حالات السكري التي لم يتم التحكم فيها يواكبها ظهور البلازما اللبنية milky plasma نتيجة لقصور إزالة الكيلومكرونات chylomicrons وقد يظهر الصفروم الطفحي eruptive xanthoma ويبدو على الأوعية الشبكية الشحوب المميز (شحم الدم الشبكي Lipaemia retinalis).

التاريخ الطبيعي لداء السكري

إن تشخيص داء السكري واضح وثابت في كثير من الحالات. الصبي الذي يعاني من داء السكري النوع الأول قد تنتابه «فترات شهر العسل» التي يكون فيها عوز الأنسولين جزئيا ولكن هذه الفترة قليلا ما تمتد لأكثر من عام واحد بعدها يصبح الاعتماد على الأنسولين دائما. أما في حالات داء السكري النوع الثاني فإن مجرى الحوادث مبهم وغير مؤكد. بعض المرضى خاصة الذين يقل وزنهم مع العلاج يبقى تحملهم للسكريات منخفضاً انخفاضاً ضئيلا لسنوات عديدة وفي أغلب الأحيان يبقى كذلك لما لا نهاية. أما البعض الآخر وبالرغم من الالتزام بريجيم غذائي ثابت يتدهور تحملهم للسكريات ويصبح العلاج

بالأنسولين لا مفر منه. وقد يتسبب في ذلك الكروب كالعمليات الجراحية ثم يعود بعدها تحملهم للسكريات على ما كان عليه من قبل في بعض الحالات فقط. إن الشفاء من الاعتماد على الأنسولين يحدث عادة بعد سبات وطليعة سبات فرط الأسمولية.

إن التنبؤ بتوقعات الأعمار عند مرضى السكري صعب نتيجة للمتغيرات العديدة مثل نوع داء السكري وحدته وعمر المريض عند الإصابة بالمرض. ولكن على وجه العموم تقل جميع الأعمار لحوالي ٦٠ ـ ٧٠٪ من أعمار غير المصابين بداء السكري. كما أن نسبة الوفيات عند النساء أعلى من نسبتها عند الرجال. هذه الزيادة في نسبة الوفيات تعزى إلى الاحتشاء القلبي والمخي. أما الفشل الكلوي فهو أقل حدوثاً ولكنه من الأسباب الهامة.

الوقاية من داء السكري

لم يحرز تقدم ملموس في مجال الوقاية من داء السكري. إن تنميط ه ل ـ أ HL-A typing لم يساعد كثيراً لأن أغلب المرضى ذو التنميط الذي يوحي بقابليتهم للإصابة لا يصابون بالمرض. إن النصائح الجينية للذين يودون الزواج قد يوصى بها ولكنها في الوقت الحاضر قد لا تكون مفيدة لأن مخاطر الإصابة بداء السكري مازالت غير محددة. إن دور الغذاء في داء السكري النوع الثاني وجد الاهتمام اللازم. فقد لوحظ أن حدوثه يقل مع شح الغذاء ويرتفع مرة أخرى مع وفرة الغذاء. كما أثبتت الدراسات البيئية دور السمنة والمبالغة في تناول السكريات وعدم النشاط الجسدي كعوامل مسببة لداء السكري النوع الثاني. وهناك احتمال ـ لكنه لم يؤكد بعد ـ إن الابتعاد عن هذه العوامل يخفض معدل الإصابة به.

***

قراءة أخرى

Arky R.A. (1983) Prevention and therapy of diabetes mellitus. *Nutrition Reviews* **41**, 165.

Cogan D.G. *et al.* (1984) Aldose reductase and complications of diabetes. *Annals of Internal Medicine* **101**, 82.

Johnson D.G. & Alberti K.G.M.M. (Eds) (1982) New aspects of diabetes. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* **11** (2) 277.

Kaplan S.A. (1982) Diabetes mellitus. *Annals of Internal Medicine* **96**, 635.

Keen H. & Jarrett J. (Eds) (1982) *Complications of Diabetes*. 2nd edn. Edward Arnold, London.

Kritzinger E.E. & Taylor K.G. (1984) *Diabetic eye Disease*. MTP Press, Lancaster.

Raskin P. (Ed.) (1982) Diabetes mellitus. *The Medical Clinics of North America* **66** (6) 1191.

Teuscher A. & Jarett R.J. (1984) Diabetes mellitus: Diagnostic criteria. *Diabetic Medicine* **1**, (4), 305.

West K.M. (1978) *Epidemiology of Diabetes and its Vascular Lesions*. Elsevier, New York.

الفصل الرابع
داء السكري ـ علاجه

مقدمة

حيث أنه لا يوجد شفاء لداء السكري فإن العلاج يهدف إلى التحكم في الداء. والغاية المثلى هي الحفاظ على معدل غلوكوز الدم في الحدود الطبيعية في كل الأوقات. ولكن في الممارسات الحقيقية يصعب بلوغ هذه الغاية. كما أن تحقيق تحكم معقول يتطلب عناية فائقة تفوق اصرار ومقدرات العديد من المرضى.

العلاج يحتوي على مجموعة من التنازلات للوصول لحل وسط. فعلى الطبيب أن يضع برنامجا ملائما يحقق تحكما جيداً يمكن بلوغه تحت الظروف السائدة. فعمر المريض هام للغاية. فوائد التحكم الصارم في الغذاء محدودة عند المرضى كبار السن أما التحكم الجيد في الغذاء مفيد للغاية في حالات المرضى صغار السن لمنع نوبات الحماض الكيتوني. ومن الضروري تشجيع المريض باتباع حياة طبيعية كلما أمكن ذلك بالرغم من القيود التي يفرضها العلاج.

إن معالجة داء السكري تشتمل على عدة مواضيع متداخلة سيجري بحثها في هذا الفصل.

الغـذاء

هنالك ضرورة ماسة لإجراء بعض التعديل على نمط الغذاء ولكن العادات الغـذائية المتـأصلة قـد يصعب معهـا إحـراز هـذا التغيـير إلا أن الاهتـمام ببعض التفاصيل يزيد من فرص النجاح.

١ ــ في البداية يجب التعرف على عادات المريض الغذائية وأفضلياته وحساسياتـه والقيـود الـدينيـة، ثم بعـد ذلـك يـوصي ببعض التغيـيرات التي قـد تكـون مرضية.

٢ ــ يجب أن تكون النصائح الغذائية ملائمة لظروف المريض وألا تفوق مقـدرته المادية أو أنها لا تتناسب مع نمط عمله وإمكاناته في الطهي.

٣ ــ عـلى الطبيب أن يـوضح للمـريض طبيعة وغـرض الغـذاء وأن يمـده ببعض الارشادات المكتوبة عن كل أنواع الأغذية ماعدا البسيط منها. كـما يجب أن تعامل الوصفات الغذائية كوصفات العقاقير مع التنقيح والمراجعة كلما دعت الضرورة إلى ذلك.

إن لخدمات أخصائي الأغذية المؤهل قيمة فائقـة ولكن عادة مـا يقع عبء هذه الخدمات على عاتق الطبيب وحده.

الأسس العامة لوصفات غذاء مرضى السكري

في الأونـة الأخيرة استحـدثت سياسـات وإرشادات جـديـدة حـول غـذاء مرضى السكري.

تعتبر الطاقة الإجمالية التي يتعاطاها المريض أهم بكثير من كمية السكريات في الأكل. يجب أن تسهم السكريات بـ ٥٥٪ من اجمالي الـطاقة وتؤخـذ في شكل مأكولات كالخبز والبـطاطا والبقـول وغيرهـا وأن تحتوي عـلى أكبر كميـة ممكنة من الألياف، أما السكريات النقية (مثل السكـر) فيجب ألا تستعمل إلا في الحـالات الـطارئة. أمـا الدهـون فيجب ألا تسهم بأكـثر من ٣٥٪ من إجمالي الـطاقـة مـع

الابتعاد عن الدهون المشبعة Saturated fats (مثل منتجات الألبان) مع التوجه إلى العديد من الدهون الغير مشبعة Polyunsaturated fats وهنالك شك في جدوى تقليص تعاطي الكلسترول ولكن البعض يوصي بذلك. بالرغم من غياب الدليل القاطع فإن تقليص تعاطي الأملاح أمر حكيم ويجب أن يحتوي الغذاء على كميات وافرة من البروتينات والڤيتامينات والمعادن وقد يصبح الغذاء نباتياً.

أما الكحول إن لم يكن ممنوعا طبياً فيمكن تعاطيه باعتدال على أن يؤخذ في الاعتبار ما يحتويه من طاقة. إن الجعة وبعض المأكولات المصنعة خصيصا لمرضى السكري باهظة الثمن وليست ضرورية، كما يمكن استعمال المحليات المصنعة.

أغذية محددة Specific diets

تتكون أغذية مرضى السكر من ثلاثة أنواع:

١ ــ طاقة منخفضة

إن تخفيف وزن المريض بتقليص كمية الطاقة في الأكل هي أنجع علاج للمريض البدين الذي يعاني من داء السكري ذي البداية المتأخرة. وتتبع نفس الأسس المتبعة في علاج داء السمنة الغير مصحوب بداء السكري كما هو موضح في الفصل الخامس.

٢ ــ طاقة محدودة

المرضى الذين يعانون من داء السكري ذي البداية المتأخرة بدون سمنة يحتاجون إلى تقليص معقول لكمية الطاقة التي يتناولونها مع الامتناع عن السكر النقي بنفس الأسس التي ذكرت سالفاً.

٣ ــ سكريات محدودة

هذا النوع من الغذاء ملازم ضروري للعلاج بالأنسولين. مجمل السكريات التي يتعاطاها المريض قد تتراوح بين ١٢٠ إلى ٢٥٠ جراما يومياً. وتعتمد الكمية على بنية جسم المريض ونشاطه وحوجته إلى زيادة أو تخفيض وزنه، وفي هذه الحالة يستعمل نظام تبادل العشرة جرامات ويتم تعريف المريض

على عدة حصص من السكريات ذات العشرة جرامات ـ مثال ذلك:

نصف شريحة سميكة من الخبز.

بطاطا واحدة صغيرة مقلية.

تفاحة واحدة متوسطة الحجم.

نصف باينت Pint من الجعة.

وصفة الغذاء توضح العدد الإجمالي من جرامات السكريات لليوم الواحد موزعة على الوجبات المختلفة مع الأخذ في الاعتبار خيارات المريض ونمط عمله. والوصفة النموذجية تتكون من:

وجبة الافطار	٣٠ جرام
وجبة منتصف الصباح	١٠ جرام
وجبة الغذاء	٥٠ جرام
الشاي	٣٠ جرام
وجبة العشاء	٥٠ جرام
في المساء	١٠ جرام
المجموع الكلي	١٨٠ جرام

إن كميات السكريات في كل وجبة مكونة من قائمة الوحدات الغذائية المتبادلة بأي أسلوب يفضله المريض ويمكن تنويعها من يوم لآخر. أما الأغذية التي لا تحتوي على سكريات فيمكن تعاطيها حسب رغبة المريض حتى يكون الغذاء متوازنا ومغذ لينظم وزن الجسم. إن تعديل الكمية الاجمالية من السكريات التي يتعاطاها المريض قد يكون ضروريا لمواجهة بعض الحالات الخاصة كالنمو والحمل أو تغيير نوع العمل. وبما أن نوع وجرعة الأنسولين لا تتغير يوميا فمن الضروري الالتزام بوصفة السكريات لتفادي الإخلال بالتوازن بين السكريات والأنسولين ولا حوجة لتغيير جرعة الأنسولين إلا إذا كان تعاطي السكريات غير منتظم. كما أن بعض المرضى يرفضون الالتزام بغذاء معين مما يجعل عملية التحكم في داء السكري مستحيلة.

العقاقير الفموية التي تخفض سكر الدم

Oral hypoglycaemic drugs

سلفونيل اليوريات Sulphonylureas

هذه هي الفئة الوحيدة من العقاقير ذات الاستعمال العام. وتعمل على زيادة إفراز الأنسولين وتستعمل استعمالا واسعاً في المملكة المتحدة لمعالجة داء السكري النوع الثاني ولكنها غير مجدية في حالات النوع الأول من داء السكري (Type I).

التولبوتاميد: مفعوله قصير المدى نسبياً وجرعته تبدأ من ٢٥٠ مليجرام مرتان أو ثلاث مرات يومياً وترتفع إلى ٢ جرام يومياً كحد أقصى. أما مفعول الكلوربروباميد فطويل المدى لذا يعطي مرة واحدة يومياً فالجرعة الأولى ١٠٠ مليجرام صباح كل يوم وتصعد إلى حد أقصاه ٥٠٠ مليجرام.

القليبنكلاميد: مفعوله طويل المدى تبدأ الجرعة منه بـ ٢,٥ مليجرام كل صباح وترتفع إلى ٢٠ مليجرام كحد أقصى.

أفضل موعد لتناول سلفونيل اليوريات هو قبل الأكل مباشرة ولا يواكب استعمالها تفاعلات مناوئة ماعدا بعض اضطرابات الجهاز المعدي المعوي والصداع بعض الأحيان. كان الاعتقاد السائد أن استعمال سلفونيل اليوريات استعمالاً طويل المدى آمن ولكن هذا الاعتقاد مشكوك فيه. كل أنواع سلفونيل اليوريات قد تسبب نقص سكر الدم خاصية في الكهول من المرضى. ولكن التولبوتاميد مأمون من هذه الناحية لذا يفضل استعماله في حالات المرضى المتقدمين في السن. يحظر استعمال سلفونيل اليوريات في حالات الخلال والحمل. لقد أدخلت حديثا عدة أنواع فعالة من سلفونيل اليوريات ولكن ليست لها أفضليات ملموسة.

يفضل استعمال التولبوتاميد في حالات القصور الكلوي والكلوربروباميد في حالات القصور الكبدي. نتيجة للتنافر قد ينخفض سكر الدم مع تزامل

استعمال السلفوناميدات والساليسيلات ومثبطات أكسيداز أحادي الأمين monoamine oxidase inhibitors والعقاقير التي تحصر المقبلات الادرينالية ـ ب والكحول. لبعض المرضى قابلية موروثة للتبيغ الذي يسببه الكحول إذا تعاطوا سلفونيل اليوريات خاصة الكلوربروباميد.

الغالبية العظمى من مرضى داء السكري النوع الثاني يستجيبون لسلفونيل اليوريات ولكن بمرور السنين تزول استجابة فئة من المرضى للعقار ولن يستفيد المريض كثيراً إذا تحول إلى نوع آخر من سلفونيل اليوريات. إن معظم حالات «الفشل الثانوي» هذه ستحتاج في النهاية إلى تناول الأنسولين.

البقوانيدات Biguanides

المتفورمين هو البقوانيد الوحيد الذي مازال مستعملا وهو قد يخفض امتصاص السكريات أو يزيد عدد مستقبلات الأنسولين. وهو يحد من الشهية ويساعد بذلك في علاج المرضى السمان المصابين بداء السكري النوع الثاني. يحظر استعمال المتفورمين عندما يكون المريض عليلاً خاصة المريض الذي يعاني من القصور الكبدي أو الكلوي. جرعته ٥٠٠ مليجرام مرتين أو ثلاث مرات يوميا أو ٨٥٠ مليجرام مرتين يومياً.

الأنسولين

الأنسولين هو الدعامة الأساسية لعلاج داء السكري الكيتوني العسير. يتم هضم الأنسولين في السبيل المعدي المعوي، لذا يجب حقن كل أنواع الأنسولين. تقريباً جميع أنواع الأنسولين المستعملة في المملكة المتحدة نقية بدرجة عالية وتفاعلها محايد (Neutral PH) ولا مبرر لاستعمال الأشكال القديمة. كل أنواع الأنسولين المتوفرة في المملكة المتحدة تصنع بتركيز واحد وهو ١٠٠ وحدة لكل مليلتر وهو التركيز السائد في معظم البلدان ولكن في بعض البلدان الأخرى تستعمل معايير مختلفة. تستعمل دوارىء الاسيتات والفوسفات في محاليل ومعلقات الأنسولين مع إضافة قليل من الفينول أو أي مادة مشابهة كمواد واقية للأنسولين فيتم تعقيمها تلقائياً. كل زجاجات الأنسولين تحمل تاريخ انقضاء

أجله الذي يجب مراعاته. في المملكة المتحدة لا يحتاج الأنسولين إلى التبريد غير أن الحرارة والتجميد تفسدانه، فالحل الوسط أن يوضع الأنسولين في الثلاجات المنزلية بدرجة حرارة ٤ درجات مئوية.

تستخرج كل أنواع الأنسولين التجارية من بنكرياس البقر أو الخنزير كما أن الأنسولين الآدمي متوفر الآن إما بالإنشاء الحيوي أو بتعديل أنسولين الخنزير أنزيمياً. لم تتضح الرؤيا حتى الآن حول أفضلية فصيلة من الأنسولين على الأخرى وفي الغالبية العظمى من المرضي لا فرق يذكر بين هذا أو ذاك فإن كان المريض أرجياً لنوع من الأنسولين يمكن التحول لنوع آخر وقد لا يكون هذا الإجراء ضرورياً.

أنواع الأنسولين

توجد حاليا مستحضرات مختلفة وعديدة من الأنسولين وبما أنها ليست بالضرورة متعادلة في القوة والفعالية يجب توخي الحذر الشديد عند وصفها للمريض ومن الأفضل استعمال الأنواع القليلة المألوفة.

كل مستحضرات الأنسولين المختلفة صممت لإطالة فاعلية الحقنة الواحدة. يمكن جعل فصائل الأنسولين الثلاث (انظر قبله) في ثلاثة أشكال رئيسية أو خليط منها.

فالمستحضرات الأساسية هي:

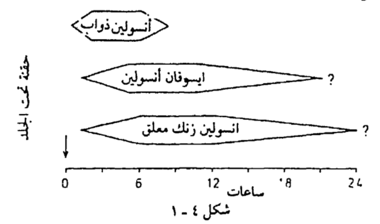
١ ــ الأنسولين الذواب المحايد ـ هو أنسولين بسيط محلول صاف كالماء (كل أنواع الأنسولين الأخرى ذات المفعول طويل الأمد معلقات قاتمة).

٢ ــ أيسوفان أنسولين Isophane insulin ـ المعروف بـ NPH (بروتامين هاغدورن المحايد) وهو معلق مركب من الأنسولين والبروتامين. يمكن مزجه مع الأنسولين الذواب بأي نسب دون حدوث تفاعل بينهما. كما أن الأمزجة ذات النسب المختلفة متوفرة أيضاً.

٣ ــ أنسولين زنك المعلق (IZS) متوفر في شكلين، النوع عديم الشكل amorphous الذي يمتصه الجسم سريعاً والنوع البلوري الذي يمتصه الجسم

بطء. IZS يستخدم عادة كمزيج من ٣٠٪ أنسولين زنك معلق عديم الشكل و٧٠٪ أنسولين زنك معلق مبلور. الاسم الجنيس لهذا المزيج هو أنسولين زنك معلق (مخلوط) ولكن عادة يطلق عليه اسم «لينت» أنسولين.

المدة التقريبية لفاعلية أنواع الأنسولين المختلفة موضحة في الشكل ٤ ـ ١. هنالك اختلاف في وجهات النظر حول دوام فاعلية الأنسولين متوسط المدى (NPH) والأنسولين طويل المدى (IZS) كما أن فصائل الأنسولين المختلفة لها خصائصها فأنسولين البقر يدوم مفعوله أطول من أنسولين الخنزير ـ والأنسولين الآدمي يدوم مفعوله أقل من أنسولين الخنزير. من العوامل الأخرى التي تزيد الأمر تعقيداً هي أن مدة فاعلية الأنسولين مرتبطة بموضع حقنه وتختلف من مريض لآخر.



شكل ٤ ـ ١

يوضح الوقت التقريبي لبداية مفعول والتأثير الكامل وأمد مفعول كل من الأنسولين الذواب والأيسوفان أنسولين والأنسولين زنك المعلق بعد حقنه تحت الجلد.

يمكن حقن الأنسولين الذواب بكل الطرق لكن الأنسولين القاتم يجب حقنه تحت الجلد.

يجب أن يدرب المريض كيف يحقن نفسه كلما كان ذلك ممكناً. توجد محقنات قياسية (BS 1619/2) بعضها معدني والبعض الآخر زجاجي سعة ١,٥ أو ٢ مليلتر من محلول الأنسولين. هنالك إبر يتم التخلص منها بعد الاستعمال مباشرة وإبر معدنية ويجب التخلص من الإبر المعدنية عندما تزول حدتها، كما

يجب تغيير المحقنات بانتظام كلما ظهرت عليها علامات التسرب. يجب حفظ المحقنات والإبر في كحول ممتل، كما أن الحاويات النقالة متوفرة. يجب تجفيف المحقنات والإبر بتمرير الهواء فيها ولا داعي لغليها. المحقنات البلاستيكية ذات الإبر المبيتة أصبحت رائجة وبالرغم من أنها مكتوب عليها (للاستعمال مرة واحدة) إلا أنه يمكن استعمالها بأمان لمدة أسبوع على الأقل إذا حفظت داخل الثلاجة.

ليس ضروريا نظافة غطاء زجاجة الأنسولين ولا بشرة المريض. تحقن داخل زجاجة الأنسولين كمية من الهواء تعادل كمية الجرعة ثم يسحب الأنسولين. تجلى الفقاعات من الحقنة بضرب اسطوانة الحقنة ضربات خفيفة. يقبض على طية صغيرة من الجلد (أو يشد الجلد ليصبح مسطحا) ثم تولج الإبرة بزاوية عامودية في الدهن تحت الجلد ويسحب المكبس قليلاً للتأكد من أن الإبرة ليست داخل وريد ثم يحقن الأنسولين. لا حوجة لتضميد موضع الحقن. يمكن استعمال أي موضع في الجسد ويفضل أن يكون ذلك بالتناوب. أنسب المواضع هي الوجه الخارجي لأعلى الذراع والجزء الأمامي أو الخارجي للفخذ وحائط البطن.

يجب تعليم المريض كيف يحقن نفسه كلما كان ذلك ممكناً فالتدريب الجاد على أسلوب الحقن ركن هام من أركان المعالجة. هنالك عدة وسائل مساعدة متاحة منها مسدس الحقن والحقن ذات العبوه المحددة أو ذات الصوت للمكفوفين.

الأساليب الأخرى لحقن الأنسولين

بينما الأسلوب المتبع عامة هو حقن الأنسولين تحت الجلد إلا أنه توجد خيارات أخرى. فتسريب الأنسولين الوريدي المستمر بواسطة قنى وريدي مفيد في المعالجة قصيرةالمدى لحالات الخلال الوخيم أو الأزمات مثل العمليات الجراحية الكبرى. كما أن أنواعا مختلفة من الحقن المدفوعة بمضخات متوفرة الآن والتي يمكنها أن تبدل سرعة تسريب الأنسولين من ١ إلى ١٠ وحدات في الساعة.

إضافة الأنسولين لسوائل التسريب ممكنة ولكن لا يعول عليها كثيراً. يمكن إضافة الأنسولين لسائل الديال الصفاقي peritoneal dialysis.

هنالك مضخات بالبطارية وقابلة للنقل تعطى تسريباً مستمراً للأنسولين تحت الجلد بواسطة أنبوب بلاستيكي دقيق أو بواسطة الإبرة ويمكن تحديد سرعة مناسبة مثل ٢٤ وحدة في اليوم وإعطاء جرعة معززة مقدارها بضع وحدات بعد الأكل. مثل هذه المضخات تتوافق مع اتباع حياة نشطة وقد تكون مفيدة في تثبيت السكري المتأرجح إلا أن دورها في المعالجة العامة مازال في طور البحث.

بدء العلاج بالأنسولين

ليست هنالك جرعة ثابتة من الأنسولين تعطى لكل مريض بل يجب التوصل إلى الجرعة المناسبة لكل مريض باتباع أسلوب التجربة والخطأ.

كل الأساليب تعتمد على الظروف السائدة.

١ ـ في حالات داء السكري النوع الثاني: من المحتمل أن يكون العلاج بالغذاء والأقراص قد فشل. في مثل هذه الحالات يمكن البدء بأنسولين زنك معلق (IZS) (مخلوط) مرة واحدة يومياً على أمل إحراز نتيجة معقولة. إدخال المريض إلى المستشفى ليس ضرورياً ولكن لتفاديه يصبح التدريب المتقن الحذر هاما للغاية مع المراقبة التامة في المنزل. يجب إعطاء المريض غذاء يحتوي على ١٠٠ إلى ٢٠٠ جرام من السكريات على أن يعطى الجزء الأكبر في وجبة العشاء.

يحقن الأنسولين حوالي نصف ساعة قبل موعد الإفطار ولكن هذا التوقيت ليس ملزما. يبدأ العلاج بجرعة مناسبة قدرها ١٢ وحدة من أنسولين زنك معلق (IZS) وإذا دعت الضرورة يمكن زيادة الجرعة كل يومين أو ثلاثة على الأقل لتفادي الآثار التراكمية. والهدف الرئيسي هو أن يصبح البول خاليا من الكيتونات، وبقدر الإمكان خاليا من السكر في كل الأوقات. عندما يتحقق ذلك من الضروري مراجعة قياس معدلات سكر البلازما بعد ساعتين من تناول وجبة

الطعام للتأكد من أن فحص البول مؤشر موثوق به.

إذا كان التحكم ضعيفاً في فترات محددة أثناء اليوم قد يتحسن الحال بتخفيض كمية السكريات في تلك الفترات أو بإعطاء جرعة إضافية من الأنسولين عديم الشكل amorphous السريع المفعول (سميلنت Semilente) أو أنسولين زنك المبلور IZS ذي المفعول طويل المدى (الترالنت Ultra). ولكن من الأفضل تفادي هذه التعقيدات الأخيرة. كما يمكن أيضاً إضافة الأنسولين الذواب المحايد. إذا زادت الحوجة الإجمالية عن حوالي ٤٠ وحدة يومياً فإن استعمال IZS قد لا يكون مناسباً ومن الأفضل إعطاء حقنتين من الأنسولين الذواب مع أيسوفان أنسولين.

٢ ـ أما المرضى صغار السن الذين يعانون من خلال شديد فإنه إذا ما تعرضوا لمرض عارض intercurrent خطير أو إذا أصيبوا بنوبة حماض كيتوني مثلاً، سيحتاجون إلى أسلوب مختلف في العلاج. فالتحكم على المرض يمكن تحقيقه باستعمال أنسولين ذواب يليه اختيار أسلوب دائم فيما بعد. ويجب وصف الغذاء المناسب في أسرع وقت ممكن.

في البداية يحتقن الأنسولين الذواب قبل كل وجبة رئيسية أو كل ٨ ساعات إذا اتبع ريجيم الغذاء الوريدي. الجرعة الأولى المناسبة قد تتراوح بين ٨ إلى ١٢ وحدة وترتفع بسرعة إذا دعت الضرورة إلى ذلك. كما قد تدعو الحاجة إلى إعطاء كميات أكبر وتعديل الجرعات في فترات قصيرة. ويمكن اتباع القياس الإنزلاقي لجرعات الأنسولين بمعنى أن جرعة الأنسولين تحدد مسبقاً حسب معدلات جلوكوز البلازما. وللعناية التامة أثناء هذه المراحل الصعبة من العلاج لا بديل عن المراقبة الدقيقة والتعديل المستمر والسريع لجرعات الأنسولين.

عندما تتحقق السيطرة المطلوبة على المرض يجب أن يتخذ القرار المناسب للأسلوب الذي سيتبع في العلاج طويل الأمد وفي الحالات الخفيفة يجب أن يتخذ هذا القرار في الحال ويجب أن تعدل وصفة الغذاء على ضوء الروتين العادي للمريض. في كل حالات السكري من النوع الأول Type I تقريباً، يجب حقن

المريض مرتين يومياً واختلفت الآراء حول النماذج أو التركيب الأمثل، لكن المؤلف يفضل الأيسوفان مع الأنسولين الذواب. الغالبية العظمى من المرضى يتحسنون تحسناً ملموساً بالمستحضرات المخلوطة مسبقاً فالكمية الإجمالية التي يحتاج إليها المريض من الأنسولين تعادل ٤٨ وحدة موزعة كما يلي:

الساعة ٧ صباحاً ٢٨ وحدة (أنسولين ممزوج Mixtard)

الساعة ٦ مساءًا ٢٠ وحدة (أنسولين ممزوج Mixtard)

ويفترض أن تكون وجبة الإفطار متوسطة ووجبة الغداء ضخمة ووجبة العشاء متوسطة مع تناول وجبة خفيفة آخر المساء.

الأنسولين الممزوج مكستارد Mixtard مكون من ٣٠٪ أنسولين ذواب و ٧٠٪ أيسوفان أنسولين. في حالات ارتفاع قمة الغلوكوز بعد الأكل ارتفاعاً ملموساً أو إذا تسبب انخفاض غلوكوز الدم في بعض المشاكل ربما من الأفضل أن تكون نسبة المزج ٥٠ : ٥٠ (مثل انيتارد Initard). من الممكن تحضير أي نسب من الأيسوفان والأنسولين الذواب بأخذ الكميات الملائمة من زجاجتين ومزجها في الحقنة. هذا الأسلوب يحقق تحكما دقيقا في الجرعة ولكنه ممل للمريض وقد لا يكون مفيداً.

يمكن تعديل برنامج الجرعات على ضوء نمط معدلات غلوكوز البلازما أثناء اليوم. لا جدوى من التحكم الدقيق على السكري بالمستشفى لأن نمط الحياة من حيث الغذاء والرياضة يتغير ويتبدل بعد مغادرة المستشفى مما يستدعي تعديل جرعات الأنسولين مرة أخرى.

من أساليب العلاج البديلة استعمال أنسولين زنك المعلق ممزوجا مع أصناف الأنسولين قصيرة المفعول أو استعمال الأنسولين الذواب منفرداً مرتين أو ثلاث مرات يومياً. إن استعمال الأيسوفان منفرداً قد لا يوفي بالغرض ولكنه قد يكون مفيداً إذا أعطي مرتين يومياً. هنالك أساليب كثيرة لاستعمال الأنسولين لا تحصى عددا والمعيار الوحيد لتقييم كل أسلوب هو نجاحه في علاج مريض معين وفي هذه الحالة إذا كان التحكم مرضياً فلا داعي للتغيير.

تعديل جرعة الأنسولين

باستثناء المرضى المعاقين عقلياً أو جسدياً يجب تشجيع مرضى السكري المعتمدين على الأنسولين أن يعدلوا جرعة الأنسولين بأنفسهم عندما تدعو الحاجة إلى ذلك ولكن يجب ألا تعدل الجرعات في فترات تقل عن يومين ولا بأكثر من ٤ وحدات في كل فترة. العديد من المرضى يراقبون أنفسهم ويعدلون جرعات الأنسولين على ضوء اختبارات البول ولكن الوسيلة الأفضل هي قياس غلوكوز الدم. يمكن إجراء مثل هذا القياس بواسطة «اختبارات العود» المتوفرة تجارياً. ويمكن تحسين دقة هذه الاختبارات باستعمال مقياس الغلوكوز الذي يتطلب قراءة اللون الذي يحدثه التفاعل وقد لا يكون هذا الإجراء ضرورياً. أفضل طريقة هي قياس الغلوكوز عدة مرات في اليوم الواحد ـ من وقت لآخر ـ للحصول على صورة متكاملة لغلوكوز الدم.

تعتمد التعديلات الضرورية على الظروف السائدة. مثال ذلك أن يخفض حجم وجبة الغذاء منتصف اليوم إذا ارتفع غلوكوز الدم في ذلك الحين أو ربما زيادة جرعة الأنسولين الصباحية. هناك عدة تغييرات يجب أخذها في الاعتبار ولا يجوز التعميم في مثل هذه الحالات بل يجب معاملة كل مريض على حدة. الإرهاق البدني يقلل من الحوجة للأنسولين فإذا عاد المريض إلى مزاولة الأنشطة البدنية الشاقة يجب تخفيض جرعة الأنسولين بنسبة قد تصل إلى ٢٠٪. تطرأ المشاكل بوجه خاص عندما يتعرض المريض إلى الأمراض العارضة التي مهما كانت خفيفة تزيد من الحاجة إلى الأنسولين. وقد يسبب الغثيان والقيء بعض المشاكل ومن الضروري ألا توقف جرعة الأنسولين بذريعة عدم تناول وجبة الطعام بل قد يكون من الأنسب زيادة الجرعة. إن عدم الالتزام بهذه القاعدة قد يؤدي إلى الحماض. كما يجب ألا يشجع المريض على تغيير أوقات عمله إلا إذا عدل العلاج بحذر.

الهيموغلوبين المعسلن Glycosylated haemoglobin

هنالك جزء من الهيموغلوبين متحد مع السكر (معسلن). تتكون هذه

المركبات في كـرويات الـدم الحمراء بسبـل غير أنـزيمية وبعـد تركيبهـا تبقى ثابتـة ومستقرة. عندما يرتفع غلوكوز البلازما ارتفاعاً مستمراً ترتفع نسبة الهيمـوغلوبين المعسلن ويستمر هذا الارتفاع لمدة تتراوح بين ٤ ـ ٨ أسـابيع بعـد هبوط مستـوى الغلوكـوز. لذا فـإن قياس الهيمـوغلوبين المعسلن يعـطي مؤشراً لمتـوسط معـدل غلوكوز البلازما في الأسبوع السابق وهو مؤشر لمستوى التحكم في داء السكري. في الوقت الحاضر يقاس الهيموغلوبين أ ١ ج HbA_{1c} الذي يتراوح معدله الطبيعي بـين ٣ ـ ٧٪ ويـرتفـع إلى ١٥ ـ ٢٠٪ عنـدمـا يكـون التحكم في داء السكـري ضعيفاً.

التفاعلات المناوءة للأنسولين

Adverse Reactions To Insulin

موضعية

لا تـوجد مشـاكل تـذكر إذا تم احتقـان الأنسـولـين تحت الجلد بـالأسلوب السليم. لذا يصبح من الضروري مراقبة المريض وهو يحتقن نفسه. أما الاحتقان داخل الجلد فيسبب آلاما مبرحة وقد يضر بالبشرة. بعد حوالي أسبوعين من بـدء احتقان الأنسولين تظهر تفاعلات موضعية تمتد إلى ١ ـ ٢ سم حول موضع الحقن وتستمـر لعدة أيـام وتقل وطـأتها بعـد عدة أسـابيع إذا استمـر العلاج عـلى نفس المنوال والبديل لذلك هو استعمال نوع آخر من الأنسـولـين. الاحتقان المتكـرر في موضع واحد قد يؤدي إلى ورم ليفي دهني fibro-fatty mass يشـوه ملامـح البشرة واحتقان الأنسـولـين فيه قـد يؤدي إلى امتصاص غـير متوازن ولتفـادي ذلك يجب حقن الأنسولين في موضع آخر من المواضع المتعددة.

عامة

إن احتقان الأنسـولين قد يسبب تفاعلات حساسية عامة شبيهة بالتي تحدث بعد احتقان أي بـروتين آخـر ولكن هذه الحـالات نادرة جـداً ويتم التحكم فيها بالادرينالـين والكلورتيكوستـيرويدات وقـد يكون من الضروري إزالة التحسس.

التغييرات التي تطرأ على العين

بعد البدء في العلاج بالأنسولين قد تحدث تغييرات بصرية مزعجة بالرغم من أنها ليست تفاعلات مناوئة. إن التغييرات الكبيرة في معدلات غلوكوز البلازما تسبب تغييرات في القوة الانكسارية للعدسة التي قد تسبب بعض القلق مما يؤدي إلى ضرورة تغيير النظارة. عند بدء المعالجة بالأنسولين يجب تأجيل اختبارات العين حتى يستقر معدل غلوكوز البلازما.

نقص سكر الدم:

بالرغم من فوائد الأنسولين الفائقة إلا أن استعماله لا يخلو من المخاطر إذ أنه قد يعرض المريض إلى نقص في سكر الدم المتوقع حدوثه أثناء ذروة فاعلية الأنسولين. وتختلف هذه الأخطار باختلاف أنواع الأنسولين. فالأنسولين ذو المفعول طويل الأمد والذي يؤدي إلى نقص في سكر الدم أثناء النوم له مخاطره. من الأسباب الرئيسية لنقص سكر الدم عدم تناول وجبة الطعام أو تخفيفها، كما أن تعاطي جرعة زائدة من الأنسولين عنوة أو عن طريق الخطأ قد يؤدي إلى نفس النتيجة كما هو الحال عند ممارسة التدريب العضلي العنيف لمدة طويلة. قد يكون نقص سكر الدم مزعجا مباشرة بعد بدء العلاج بالأنسولين لأن الحوجة إلى الأنسولين تقل تلقائيا بعد التحكم في داء السكري أو عند زيادة المجهود العضلي العنيف بعد مباشرة العمل. وقد ينخفض سكر الدم في بعض الأحيان دون أي سبب ملموس.

أعراض نقص سكر الدم متقلبة ومتغيرة والتي تحدث نتيجة لتناول الأنسولين ذي المفعول طويل الأمد قد تكون شاذة. الانخفاض الحاد في غلوكوز الدم كثيرا ما يسبب العرق وخفقان القلب والشعور بالجوع بينما تؤدي التغييرات البطيئة إلى تصرفات غريبة وغير منطقية تتطور إلى عدم اتزان ورعاش وازدواج الرؤية Diplopia ومذل Paraesthesia ونعاس فغيبوبة وقد يحدث كل ذلك في بضع دقائق.

يمكن التنبؤ بالتشخيص السليم إذا عرف عن المريض تناوله للأنسولين أو إذا وجدت علامات احتقان تحت الجلد أو إذا وجد عند المريض ما يثبت أنه يعاني من داء السكري. كما يلاحظ أن البشرة تصبح شاحبة ولكن النبض والتنفس طبيعيان ولا توجد علامات تجفاف. وقد يتعرض المريض لنوبة صرع تليها علامات قد تكون مصحوبة بتغيرات ما بعد النشبة Post-ictic changes. يجب ألا يعول كثيراً على نتائج تحاليل البول حيث أن المثانة قد تكون ممتلئة بالبول الذي أفرز في وقت سابق ويحتوي على الغلوكوز. انخفاض غلوكوز البلازما إلى أقل من ٢,٥ مليمول في الليتر هو المعيار الأساسي للتشخيص وفي حالة الشك يعطى المريض مقداراً من الغلوكوز.

العلاج:

من الضروري علاج المريض الذي يعاني من نقص سكر الدم بعشرين جراما من السكريات. فالغلوكوز أو السكر يجب تناولها بالفم في الحال إذا أمكن ذلك وتكرر كل بضع دقائق إذا دعت الضرورة لذلك. ولو تعذر البلع فيمكن إعطاؤه في الوريد ٢٠ مليلتر من محلول الغلوكوز بتركيز ٥٠٪. إن إعطاء الغلوكوز عن طريق أنبوب أنفي معدي nasogastric tube هو البديل البطيء، وفي كلا الحالتين يجب تناول وجبة من السكريات حالما يستعيد المريض وعيه ويجب أن يراعي أنه ليست هنالك جرعة ثابتة من السكر لعلاج نقص سكر الدم بل على المريض أن يتناول الكمية الكافية لإزالة الأعراض. في بعض الحالات النادرة قد لا يستعيد المريض وعيه سريعاً. عند ذلك يجب إعادة النظر للتأكد من سلامة التشخيص. فإذا لم يتبين سبب آخر للغيبوبة يجب العناية بالمحافظة على مستوى غلوكوز البلازما على أمل أن يستعيد المريض وعيه في وقت لاحق والذي قد يستغرق عدة أيام. في كل الحالات يجب قياس معدل غلوكوز الدم قبل مباشرة العلاج.

البديل الآخر للغلوكوز الوريدي هو حقن المريض بمليجرام واحد من الغلوكاغون تحت الجلد. هذا العقار متوفر في حزمة حقن مريحة ويعطى بنفس

أسلوب حقن الأنسولين. ويمكن أن يتولى هذه المسئولية أقارب المريض مما يؤهلهم لعلاج المريض الذي يفقد وعيه نتيجة لنقص سكر الدم فلا يستطيع البلع.

ملحوظة:

يجب على كل مريض بدأ علاجه بالأنسولين أن يعلم ما هو نقص سكر الدم. وعليه أن يحمل معه دوماً ٣٠ جراماً من السكر (غلوكوز أو حلوى مثلاً) يستعملها لإجهاض حدوث نوبة نقص سكر الدم. كما يجب أن يحمل كل مريض بطاقة تبرز هويته كمريض مصاب بداء السكري وتوضح أسلوب علاجه.

اختيار نوع العلاج

Selection of Treatment

إن احتياجات مرض داء السكري تختلف من مريض لآخر ولكن الارشادات العشر التالية تشمل كل الاحتمالات :-

١ ـ إذا كان المرض خفيفا ولا يشكو المريض من أعراض خاصة إذا كان في سن الشيخوخة فكل ما يحتاج إليه هو النصح باتباع نظام غذائي خاص. ولكن المرضى صغار السن يحتاجون لمراقبة دقيقة نتيجة لاحتمال تدهور حالاتهم.

٢ ـ المريض الذي يعاني حقيقة من داء السكري ولكنه لا يشكو من أعراض خاصة إذا كان صغير السن هنالك مبرر للعلاج للحد من المضاعفات.

٣ ـ إذا كان المريض بدينا يجب محاولة تخفيف وزنه.

٤ ـ المريض الذي لا يعاني من الحماض الكيتوني ولم ينقص وزنه يجب محاولة علاجه عن طريق تنظيم غذائه أولا.

٥ ـ إذا انخفض وزن المريض انخفاضا ملموسا أو إذا فشل العلاج عن طريق الغذاء يعطى المريض سلفونيل اليوريات.

٦ ـ إذا كان المريض سمينا ولم ينقص وزنه وظل غلوكوز البلازما عاليا يمكن

اللجوء إلى المتفورمين ويمكن إضافة سلفونيل اليوريات في وقت لاحق.

٧ ـ إذا فشل تنظيم الغذاء والعلاج الفموي مع وجود أعراض ملحوظة أو فرط غلوكوز الدم يعطى الأنسولين.

٨ ـ إذا كان المريض شابا ويعاني من الحماض الكيتوني يصبح العلاج بالأنسولين ضروريا حتى ولو كان فرط غلوكوز الدم متوسطا.

٩ ـ جميع المرضى من كل الأعمار يحتاجون للأنسولين إذا عانوا من الخلال الوخيم.

١٠ ـ يجب أن يخضع العلاج للمراجعة. قد يحتاج المريض المتقدم في العمر إلى العلاج بالأنسولين لفترة قصيرة وفي بعض الأحيان قد يسحب الأنسولين كليه في وقت لاحق. كما أن داء السكري النوع الثاني قد يتدهور لدرجة يصبح معها العلاج بالأنسولين أمرا لا مفر منه.

المراقبة

مراقبة العلاج بطريقة سليمة ومستمرة لا تتحقق إلا بواسطة المرضى أنفسهم ولكن يجب حثهم وتشجيعهم على ذلك بقدر الإمكان. أما إذا طلب الطبيب أو المرضة أو الزائرة الصحية أحيانا لإبداء النصح فإن اتخاذ القرار بالتدخل أو عدمه قد يكون عسيرا. وبالرغم من الشك في جدوى تحديد فلسفة عامة للعلاج فالحالات الأربعة الأساسية التالية تزودنا بنهج مفيد يمكن اتباعه:

١ ـ إذا أنكر المريض شكواه من كل الأعراض سوى بيله سكرية أحيانا وأن معدل سكر الدم بعد الوجبة يقل عن ١٠ مليمول في اللتر يعتبر هذا القدر من التحكم مقبولا. كما أن ارتفاع سكر الدم إلى أكثر من هذا المعدل عرضيا قد يكون مقبولا خاصة عند كبار السن أو إذا طرأ سبب عارض كالخمج أو بعد الاحتفال بمناسبة ما.

٢ ـ إذا دامت الأعراض كالعطاش والحكة فلابد من وجود بيله سكرية عالية مهما كانت نتيجة الفحص. لذا يجب اتباع أسلوب صارم في العلاج.

٣ ـ إذا كان غلوكوز البلازما دوما أكثر من ١٥ مليمول في اللتر بعد تناول وجبة الطعام يجب إعادة النظر في العلاج.

٤ ـ وجود حماض كيتوني عالي (مصحوب بارتفاع غلوكوز البلازما لأكثر من ٢٠ مليمول في اللتر) يؤكد على ضرورة الاستعجال بتحسين أسلوب العلاج.

هل التحكم الدقيق على داء السكري جدير بالاهتمام؟

هذا السؤال هام وحاسم خاصة في حالة المرضى صغار السن ولكن من العسير الإجابة عليه. إن التحكم الجيد على داء السكري قد يقلل من خطورة التعرض للحماض الكيتوني ونقص سكر الدم. هنالك بعض الدلائل التي تشير إلى أن التحكم الجيد يبطل أو يبطىء تطور المضاعفات مثل اعتلال الشبكية واعتلال الأعصاب ولكنه لم يثبت بشكل قاطع أن التحكم الجيد يمنع أو يؤجل حدوث المضاعفات بل في الواقع إن أغلب مرضى السكري يتعرضون لهذه المضاعفات في آخر الأمر مهما كان التحكم جيدا. يبدو منطقيا أن نفترض أن ارتفاع غلوكوز البلازما له دور في حدوث هذه المضاعفات لذا يوصى بالتحكم الجيد وتشجيعه. ظهرت في الآونة الأخيرة بعض التقارير المزعجة عن تدهور اعتلال الشبكية عندما يحرز التحكم الجيد بواسطة تسريب الأنسولين تحت الجلد.

الوقاية من المضاعفات

بما هو متوفر لدينا من معلومات هنالك شك حول إمكانية منع المضاعفات ولكن الاحتياطات التالية جديرة بالاهتمام:

١ ـ الابتعاد عن زيادة الوزن يساعد على التحكم.

٢ ـ الابتعاد عن التدخين لأنه يزيد من خطورة الإصابة باعتلال الشبكية ومرض القلب الاقفاري والمرض الوعائي المحيطي والمخاطر الأخرى.

٣ ـ الإفراط في تناول الكحول له مخاطر هامة لأنه قد يؤدي إلى نقص غلوكوز الدم الوخيم.

٤ ــ يجب معالجة التهابات السبيل الكلوي في حينها لتخفيض حدة العطل الكلوي.

٥ ــ يجب نظافة الأقدام يوميا وتنشيفها ووضع المسحوق عليها. يجب تقليم الأظافر بزاوية عامودية، يجب الوقاية من السحج abrasion وفحص الأحذية للتأكد من عدم وجود نتوء بداخلها. كما يجب حماية أي جروح بالبشرة. العناية بأقدام كبار السن وعلاجها بانتظام إجراء وقائي مفيد.

٦ ــ المراجعة المنتظمة تساعد على المطاوعة وتدعم التدريب وتساعد على الاكتشاف المبكر لارتفاع ضغط الدم واعتلال الشبكية وعلاجهما.

بالإضافة إلى ذلك إن كان العلاج بالأنسولين:

٧ ــ التحكم الجيد يقلل من الإصابة بالحماض الكيتوني.

٨ ــ إذا ظهرت بوادر الخلال فإن تناول جرعة إضافية من الأنسولين في الحال يجهض الإصابة بحماض كيتوني حاد.

حالات خاصة

الأطفال

إن علاج الأطفال المصابين بداء السكري يخضع لنفس الأسلوب العام المتبع في علاج الكبار. فسكري الأطفال يعتمد عادة على الأنسولين، فبعد بدء العلاج بجرع الأنسولين الذواب الملائمة لحجم الطفل وشدة وطأة داء السكري من المفضل أن يعطى الطفل جرعتين يوميا كما هو الحال في علاج الكبار. التغذية الغير محددة تم اتباعها ولكن قليلا ما كانت تؤدي إلى تحكم معقول للسكري. لذا فإن التحكم في تناول السكريات أصبح مفضلا. ولكن يجب أن يكون الغذاء كافيا ليوفر متطلبات النمو بالرغم من أن النمو أو النضوج عادة ما يكون متأخرا نوعا ما. ويجب توقع حدوث مشاكل عاطفية في هذه الحالات الصعبة والكثير يعتمد على الوالدين الذين قد يكون نصحهما الدائم والمستمر ومساعدتهما ضرورية وحيوية في مثل هذه الأحوال.

داء السكري الهش «Brittle» Diabetes

يطلق هذا التعبير على هؤلاء المرضى القلائل الذين تختلف احتياجاتهم للأنسولين اختلافا كبيرا من وقت لآخر من غير سبب ظاهر. في بعض الأحيان قد تكون هنالك مشكلة عضوية حقيقية ولكن الحالات العسيرة - في نظري - تنجم عن إخفاء تدخل متعمد بتزييف العلاج أو من الخمج وغير ذلك. فالمرضى في أغلب الأحيان نساء صغيرات السن تلقين بعض التدريب في العناية الصحية فأصبحن ماهرات في إخفاء تلاعبهن حتى يصير اكتشاف هذا التلاعب عسيرا.

مقاومة الأنسولين

نادرا ما تظهر مقاومة حادة للأنسولين، فربما يكون سببها ظهور أضداد للأنسولين فترتفع الحاجة للأنسولين إلى عدة مئات من الوحدات يوميا. العلاج بالكورتيكويدات قد يساعد ولكن قد تتكرر الحالة مرة أخرى بعد عدة شهور.

الحمل

هنالك ثلاث حالات يجب أن تؤخذ في الاعتبار:

البيله السكرية

أثناء الحمل تقل العتبه الكلوية renal threshold للسكر خاصة بعد الثالوث الأول (first trimester) لهذا فإن البيله السكرية شائعة الحدوث مما يجعل قياس غلوكوز الدم أو اختبار تحمل الغلوكوز ضروريا لتحديد هل تعاني المرأة من داء السكري الحقيقي إم لا.

سكري الحمل

ويطلق هذا التعبير على هؤلاء النسوة اللاتي يعانين من مرض السكري ويحتجن إلى علاج أثناء الحمل ثم يصبح تحملهن للغلوكوز طبيعيا بعد الوضع. كل المرضى - تقريبا - يحتجن للعلاج بالأنسولين ويحظر استعمال سلفونيل اليوريات.

الحمل وداء السكري الراسخ Pregnancy in Established Diabetes

مع التطور الحديث في أساليب العناية أصبحت مخاطر الحمل عند الأمهات المصابات بداء السكري ضئيلة نسبيا ما عدا احتمال ازدياد سرعة حدوث المضاعفات كما أن زيادة مخاطر وفاة الجنين تبقى كما هي. هنالك أدلة تشير إلى أن التحكم الصارم في داء السكري أثناء الحمل مفيد لذا أصبح إسداء النصح قبل الحمل ضروريا.

على وجه العموم هنالك زيادة في مخاطر التشوهات الوليدية والسمدمية toxaemiaوموه السلي hydramnios واحتشاءات المشيمة Placental infarcts وموت الجنين داخل الرحم كما أن حجم الجنين يميل إلى الضخامة.

يتطلب العلاج التحكم الدقيق على داء السكري طوال فترة الحمل مع المراجعة المستمرة لحالة المريض من حيث داء السكري وتقدم الحمل وتصبح العيادات المشتركة مفيدة في مثل هذه الحالات. تزداد الحاجة إلى الأنسولين ابتداء من الشهر الرابع للحمل كما أن انخفاض عتبة الغلوكوز الكلوية renal glucose threshold يعني أن الاعتماد ينصب على قياس غلوكوز البلازما. للوقاية من الحماض الكيتوني أهمية خاصة لأنه من المضاعفات المميتة للجنين فيجب زيادة جرعة الأنسولين كلما دعت الضرورة إلى ذلك كما أن التحكم الغذائي ضروري للتأكد من إبقاء حجم الجنين طبيعيا وكلما لاحت في الأفق بوادر سلبية أثناء الحمل وجب الإسراع بإدخال المريض إلى المستشفى، وقد يتكرر ذلك كلما دعت الضرورة إليه. معظم العيادات توصي بإدخال المرضى تلقائيا في الأسابيع الأخيرة من الحمل. ولكن هنالك بعض الاعتراضات حول هذه الممارسات.

في فترات الحمل الأخيرة يجب مراقبة الجنين مراقبة دقيقة والإسراع بتحريض المخاض induction of labour كلما لاحت بوادر الضائقة الجنينية faetal distress وإذا لم يبدأ المخاض تلقائيا يوصي أطباء التوليد بتحريضه بين الأسبوع السادس والثلاثين والثامن والثلاثين.

في أثناء المخاض يجب التحكم في غلوكوز الدم بحقن الأنسولين الذواب

كل ٦ أو ٨ ساعات مع حقن الغلوكوز في الوريد. ويمكن اتباع أسلوب تسريب الأنسولين insulin infusion (أنظر الحماض الكيتوني ص ٧١). بعد المخاض تقل الحاجة إلى الأنسولين فجأة مما يتطلب تحديد جرعاته حسب ما تقتضيه الضرورة. إن حجم الجنين يميل إلى الضخامة كما أنه معرض لمضاعفات عديدة مثل انخفاض غلوكوز الدم. لذا يجب مراقبته مراقبة دقيقة.

الحيض Menstruation

يلاحظ كثير من النساء تغيرا في احتياجاتهن للأنسولين أثناء الدورة الحيضية مع ميول نحو ازدياد احتياجاتهن للأنسولين ولكن هذه التغيرات غير ثابتة. لذا يستوجب على كل امرأة أن تراقب وتنظم علاجها وفقا لذلك.

تنظيم الأسرة Family Planning

إن مخاطر الحمل على الحياة أصبحت ضئيلة ولكن هنالك اعتبارات أخرى. لتنظيم الأسرة أهمية خاصة في حالات السكري عند النساء. على مريضة السكري أن تهتم بصحتها واضعة في الاعتبار ما قد يصيبهامن عجز مستقبلا يؤدي بسعادة ورفاهية أسرتها. إن ارتأت مريضة السكري أن تنجب أطفالا (اثنين على الأكثر) فمن الأفضل أن تفعل ذلك سريعا وفي سن مبكرة وتنصح بعد ذلك بإجراء عملية التعقيم وبما أن صحة الأم هي التي في خطر فمن الأفضل النصح بربط الأنابيب وليس استئصال الاسهر vasectomy. أما الخيار الأخر فهو استعمال الطرق الحاجزة مقرونة بإنهاء الحمل في حالة فشلها. في كلا الحالتين هنالك خطر أكبر على مريضات السكري من غيرهن ولكن التقارير المنشورة متضاربة. أما جدوى قرص البروجستوجين وحده فغير مؤكده. ان اختيار مستحضرات موانع الحمل الفموية مبني على أسس عامة (أنظر فصل ١٣) وعند بدء استعمال القرص قد تزداد الحاجة إلى الأنسولين قليلا ولكن سرعان ما يصبح التحكم على السكري مثلما كان عليه مسبقا. ويجب متابعة وتقييم ومراجعة الحالات كل ستة أشهر فإذا بدرت مضاعفات سكرية رئيسية يجب إيقاف موانع

الحمل الفموية. وفي هذه الحالات يمنع الحمل وقد يصبح إنهاء الحمل مستحبا في بعض الأحيان.

الجراحة

قبل إجراء أي عملية جراحية كبرى يجب مراجعة علاج السكري فإذا تم التحكم عليه بالغذاء وحده أو بالحبوب وحدها أو الاثنين معا يكفي الاستمرار في هذا الروتين إلى الليلة السابقة لإجراء العملية ويوقف الأكل والحبوب يوم العملية. من الضروري فحص البلازما والبول بانتظام ويواصل العلاج بأسرع وقت ممكن فإذا ظهرت بيله سكرية خاصة إذا كانت مصحوبه بالخلال ketosis الذي يمكن حدوثه بعد العمليات الجراحية الكبرى فيجب التحكم فيه مؤقتا بالأنسولين الذواب. أما الخلال بدون ارتفاع غلوكوز الدم فسببه المخمصه ولا يحتاج إلى علاج.

في حالة المريض الذي يعالج بالأنسولين يجب تقييم درجة التحكم فإن كانت مقبولة أو جيدة يمكن المضي في العملية الجراحية مباشرة. أما إذا كان التحكم ضعيفا خاصة مع وجود الخلال فيجب تأجيل العملية الجراحية ما أمكن ذلك ويحقق التحكم بواسطة الأنسولين الذواب تحت الجلد كل ٦ ـ ٨ ساعات.

من الأفضل أن تجرى العمليات الجراحية لمرضى السكري في الصباح. ففي يوم العملية يصوم المريض ويبدأ تسريب ٥٪ دكستروز وريديا ويعطى الأنسولين الذواب بحقن تحت الجلد مقداره نصف عدد وحدات الأنسولين التي تعطى له عادة في مثل هذا الوقت. عند العودة من غرفة العمليات يستمر تسريب الغلوكوز إلى أن يتمكن المريض من الأكل بانتظام. يعطى الأنسولين الذواب تحت الجلد كل ٨ ساعات وتعدل الجرعة في فترات قصيرة تحددها معدلات غلوكوز البلازما. يجب ألا نحاول الوصول إلى تحكم دقيق لأن نقص غلوكوز الدم هو من أهم المخاطر. في حالة المريض الذي يعاني من مرض وخيم ولابد من إجراء عملية طارئة له فيجب تسريب الأنسولين وريديا تسريبا مستمرا وإعادته إلى روتينه الطبيعي بأسرع وقت ممكن.

علاجات أخرى

إن علاج الأمراض العارضة التي يسببها داء السكري تحتاج إلى عناية خاصة، فالمدرات قد تحد من تحمل السكريات ولكن الفروسميد يبدو مرضياً. أما الكورتيكويدات فيجب الحد من استعمالها لأنها مضادة للأنسولين. إن كمية السكر في الحبوب المغطاة ضئيلة جداً ولكن العصير المركز يجب تجنبه. إن بعض العقاقير تزيد من فاعلية سلفونيل اليوريات (انظر ص ٥١) وتسبب انخفاضاً في سكر الدم. يمكن استعمال العقاقير المحصرة للمستقبلات الادرينالية بيتا ولكنها قد تخفي بعض معالم نقص سكر الدم وتبطىء الشفاء منه. إن استعمال محصرات بيتا المختارة كالاتينولول atenolol والاسيبيوتولول acebutolol مأمونة من هذه الناحية.

علاج مضاعفات داء السكري

الحماض الكيتوني

الحماض الكيتوني من الحالات الطارئة الملحة التي تتطلب علاجاً عاجلاً، أهم مقوماته إعطاء السائل الملحي بالوريد intravenous saline والأنسولين. يجب ادخال المريض إلى المستشفى إذا كان نعساناً أو فاقداً للوعي.

السائل الملحي

عند وصول المريض إلى المستشفى يجب البدء فوراً بتسريب السائل الملحي ٠,٩٪ وبمعدل ١ ـ ٢ لتر في الساعة للكبار. يؤخذ دم من الوريد لقياس الغلوكوز والكهارل electrolytes بما في ذلك الكربونات كما يجب قياس غازات الدم والـ ب هـ PH. إذا كان المريض فاقداً للوعي أو اشتبه في وجود توسع في المعدة Gas-tric delatation ترشف المعدة.

الأنسولين

إعطاء الأنسولين في جرعات صغيرة نسبياً هو العلاج الطارىء الناجع إذا

أعطي بالطرق السليمة وهنالك عدة احتمالات :

١ ـ تسريب الأنسولين الذواب المستمر في الوريد من حقن ذات مضخة تضخ حوالي ٥ وحدات في الساعة. يجب تحضير محلول الأنسولين كل ست ساعات. إن خلط الأنسولين مع المحلول في زجاجة التسريب غير مرغوب فيه لأن الأنسولين يلتصق بسطح الزجاج والبلاستيك.

٢ ـ إعطاء الأنسولين الذواب في العضل ١٠ وحدات أولاً ثم ٥ وحدات كل ساعة.

البوتاسيوم

يجب ألا يعطى إلا بعد التأكد من معدله في البلازما فإذا كان طبيعياً أو متدنياً يعطى محلول كلوريد البوتاسيوم بمعدل ١٠ ـ ٢٠ مليمول (٠,٧٥ ـ ١,٥ جرام) في الساعة بالوريد بسرعة بطيئة.

البيكربونات

البيكربونات مثيرة للمشاكل ويجب ألا تعطى روتيناً أما إذا انخفضت الـ ب هـ إلى أقل من ٧,١ يمكن إعطاء المريض ١٠٠ مليمول من بيكابونات الصوديوم (للبالغين) على مدى ساعتين (أي ٢٥٠ مليلتر من ٣٪ بيكاربونات الصوديوم) كما يمكن إعطاء كمية أخرى في وقت لاحق إذا استمر الحماض عالياً.

تحذير : إعطاء كل من البيكاربونات والبوتاسيوم بالوريد علاج خطر ويجب التحكم فيهما بحذر ومن الضروري إعطاؤهما ببطء شديد.

إذا راودك أن الخمج هو سبب الحماض الكينوني يجب أخذ العينات اللازمة للفحص الجرثومي والبدء في العلاج بالمضادات الحيوية.

تطور المرض

المراقبة الدقيقة مع قياس غلوكوز البلازما كل ساعتين ضرورية في هذه الحالات كما يجب فحص كل كميات البول التي يدرها المريض بحثاً عن

الكيتونات ويجب خفض سرعة تسريب السوائل إذا أصبح إدرار البول جيداً وضغط الدم طبيعياً أو إذا بدرت علامات هبوط القلب. مع تسريب الأنسولين من المتوقع أن ينخفض غلوكوز البلازما تدريجياً ويمكن التنبؤ بالوقت الذي يصل فيه إلى معدله الطبيعي.

عندما يصل غلوكوز البلازما إلى ١٠ - ٢٠ مليمول في اللتر يجب تبديل السائل بالدكستروز الملحي ويستبدل أسلوب إعطاء الأنسولين بحقن الأنسولين الذواب تحت الجلد كل ٦ أو ٨ ساعات حسب الحاجة ربما لمدة ٢٤ ساعة أخرى. ويجب اتباع ريجيم منتظم في الغذاء والأنسولين بأسرع وقت ممكن.

السكري الغير كيتوني مع فرط الاسمولية

Non-ketotic hyperosmolar diabetes

يتبع أسلوب مماثل مع استثنائين هامين:

١ ـ في العادة جرعات صغيرة من الأنسولين ٣ - ٥ وحدات في الساعة وريدياً قد تفي بالغرض لأن المرضى حساسين نسبياً للأنسولين.

٢ ـ إذا كان معدل الصوديوم عالياً في البلازما كما هو الحال دائماً يجب إعطاء المحلول الملحي بتركيز ٤٥, ٠٪.

اقدام السكري

١ ـ العصيدة Atheroma

ـ الموات الناتج عن قفل شرياني رئيسي يتطلب البتر في أدنى مستوى يمكن معه الإبقاء على جدعة عيوش Viable stump وقد تدعو الحاجة لجراحة شريانية تنظيمية.

ـ قفل شرياني محيطي Peripheral arterial obstruction مع وجود سريان دم شرياني كاف يمكن علاج الموات بنجاح باستئصال محدود للأبخس أو الأباخس Toe(s) أو جزء من القدم.

ـ النفطات blisters والقرح الناتجة عن الاعتلال العصبي تعالج برفع القدم طوال اليوم تقريباً وتخفيف الضغط عن موضع الأذى.

٢ ـ الانتان Sepsis

هو أحد مضاعفات الآفات المذكورة أعلاه ويحتاج إلى استعمال المضادات الحيوية بانتظام للتحكم في التهاب الخلايا المحيطة مع التنظيف الموضعي والتضميد.

اعتلال الأوعية المجهرية

اعتلال الشبكية

التغيرات الطفيفة لا تتطلب علاجاً موضعياً ولكن يوصى باتباع نظام صارم للتحكم في السكري الذي قد يكون مفيداً في إبطاء تطور الأضرار وليس بالضرورة أن يكون هذا الإجراء مجدياً في كل الحالات. إن التخثر الضوئي Photo coagulation لأجزاء من الشبكية أثبت جدواه في علاج هذه الحالات فهو يتلف الأوعية الدموية ويخفف الوذمة oedema ويحد من تكوين أوعية جديدة. إن قوس الزينون Zenon Arc يبعث ضوءا أبيضاً يؤدي إلى ضرر جسيم بالظهارة الصبغية pigment epithelium مع إتلاف للأوعية الفوقية overlying vessels وربما يكون استعمال لازر الأرغون argon laser هو الأفضل لأنه يبعث أشعة ضوئية أكثر دقة (٥٠ ميكرمترا أو أقل) لذا يمكن استعماله بالقرب من البقعة الشبكية macula. أن لونها (الأخضر) يمتص الحد الأقصى من الطاقة بواسطة الهيموغلوبين فيتلف الأوعية أولا. أما إذا تكونت أوعية جديدة على القرص أو الشبكية disc or retina أو اعتلت البقعة maculopathy يصبح التخثر الضوئي هو العلاج الأمثل. لابد من اكتشاف اعتلال الشبكية مبكراً حتى يكون العلاج ممكنا.

الاعتلال الكلوي

لا يوجد علاج خاص للاعتلال الكلوي ولكن قد يكون من الضروري تخفيض كمية البروتينات في الأكل في حالة هبوط الكلى المستمر وأن يصحب ذلك

علاج ضغط الدم. أما الديال وزرع الكلية قد تكون عسيرة نسبة لارتفاع نسبة المضاعفات لكنها ممكنة مع التطور الذي طرأ على الأساليب التقنية.

الاعتلال العصبي

ليس له علاج خاص وقد جرت العادة أن يعطى المريض فيتامين ب المركب بالرغم من غياب الدليل القاطع على جدواه لكنه يعطى كعقار غفل placebo لا ضرر منه وثمنه بخس. أما في حالات اعتلال الأعصاب المؤلم قد يكون ضرورياً اتباع الأساليب التي تخفف الألم. إن تعاطي العقاقير المضادة للاختلاج anticonvulsant مثل الفينيتوين والكاربمازيبين وفالبروت الصوديوم قد تكون مفيدة في بعض الأحيان. أساليب تفريج الألم مثل إحصار الأعصاب قد تكون مجدية.

العصيدة Atheroma

إن العلاج العام لقفل الشرايين الرئيسية نتيجة لداء السكري (مثل الاحتشاء القلبي أو السكتة Stroke) لا يختلف عن علاج نفس الحالات لدى غير المصابين بداء السكري.

التثقيف

إن تثقيف مرضى الداء السكري أضحى ضرورياً الآن. بل ومن الملامح الهامة للعلاج كما أن التحكم الجيد على الداء السكري أصبح بعيد الاحتمال إن لم يتفهم المريض علته وتعاون مع الطبيب في علاجه.

يجب اتباع النقاط الأساسية التالية:

النشرات

هنالك مادة دسمة من المطبوعات والنشرات عن الداء السكري من عدة مصادر منها جمعية مرضى السكري البريطانية (انظر قراءة اضافية ص ٧٩) وقد

تعقد اجتماعات لأفرع الجمعية المحلية يتسنى للمريض حضورها. كما أن مراقبة الطبيب والممرضة للمريض تتضمن التعرف على مدى معرفة المريض لمشكلته. ويجب تحديد وقت معين للاستفسارات والأجوبة.

الارشادات والايضاحات:

من الضروري تعليم المريض طرق حقن الأنسولين والعناية بالمعدات وفحص البول والدم.

الغذاء:

يجب إعطاء المريض تذكرة غذائية.

التحكم في العلاج:

معظم مرضى السكري المعتمدين على الأنسولين يمكنهم التعلم على اتباع أساليب علاجية في غاية من المرونة مع تغيير في جرعة الأنسولين والغذاء كلما دعت الضرورة لذلك ويجب تشجيع المريض على اتباع هذا الأسلوب.

التنظيم

المرضى داخل المستشفى

إن طبيعة داء السكري تجعل بعض الترتيبات الخاصة مستحبة أثناء العناية الطبية بالمريض داخل المستشفى. منها توفير كمية كبيرة من المطبوعات الملائمة وإعطاء المريض الغذاء المناسب وإذا تعذر ذلك يعطى المريض حرية الاختيار من ماهو متوفر وأن يجلب إلى المستشفى ماهو محبب لديه. وقد تدعو الضرورة إلى تعديل الروتين العادي بالجناح للتأكد من حقن الأنسولين في المواعيد المحددة له كما أن وجود «لائحة سكرية» diabetic chart هام للغاية ويتضمن تسجيل كميات البول وفحصه للغلوكوز والكيتونات كل ٦ ساعات ومواعيد ونتائج فحص الدم للغلوكوز وحقن الأنسولين. إن تواجد ممرضة متمرسة في الداء السكري لا يقيم بثمن.

العيادات الخارجية لمرضى السكري

إن دور هذه العيادات أصبح متغيرا مع ازدياد التركيز على تدريب المريض وهنالك اتجاه محمود نحو زيادة دور طبيب العائلة في علاج الداء السكري، فالعيادة مفيدة في الوصول إلى التشخيص السليم واستهلال العلاج وبدء تعليم المريض. إن مراجعة حالة المريض متضمنة تنظير الشبكية retinoscopy في فترات تتراوح بين سنة وسنتين بواسطة الطبيب أمر هام لكن ليس بالضرورة إجراؤها بالمستشفى. إن وجود أخصائي الأغذية وأخصائي جراحة الأقدام والخدمات المعملية يعني أن زيارة المريض إلى العيادة يكون بمثابة مراجعة تامة. إن جدوى قياس غلوكوز البلازما في فترات متقطعة أصبح مشكوكا فيه لأن بعض المرضى لا يتخذ الأمر بجدية إلا قرب مواعيد مراجعتهم للطبيب ولكن قياسه خير من لا شيء، ويؤكد على ضرورة تشديد المراقبة على المريض في مكان ما. فإذا كان المريض من كبار السن أو أنه يعاني من الشيخوخة فعلى الخدمات التمريضية الاجتماعية أن تتولى حقن الأنسولين ومراقبة المريض يوميا.

حياة مرضى السكري

قد يسبب توظيف مرضى السكري إشكالا كبيرا. يمكن للأشخاص الذين يعالجون بالأنسولين أن يحصلوا على ترخيص قيادة عادي ولكن قد يتم سحبه إذا أصبحت حالة السكري غير مستقرة. لا يقبل توظيف مرضى السكري الذين يعالجون بالأنسولين في القوات المسلحة، والشرطة وخدمات المطافىء ولا يسمح لهم بالحصول على ترخيص قيادة مركبات النقل العام أو المركبات ذات الحمولات الكبيرة. كما أن المرضى الذين يعالجون بسلفونيل اليوريات محرمون من قيادة مركبات النقل العام. باستثناء هذه القيود فالوظائف التي لا يستطيع مرضى السكري الانخراط فيها قليلة للغاية كما أن المستخدمين أصبحوا يتبعون سياسة توظيفية مرنة غير أن ترتيبات التقاعد قد تسبب بعض المشاكل. التأمين على الحياة (والرهن أيضا) ممكن ولكن قد تجرى بعض التعديلات على وثيقة التأمين. مرضى

السكري خاصة هؤلاء الذين يتعاطون الأنسولين معرضون لمخاطر طويلة المدى من حيث المضاعفات لذا يجب على المرضى ومرشديهم عقد العزم الأكيد حتى لا يكون العلاج السليم عائقا يمنعهم من ممارسة حياتهم الطبيعية، إن هذا الاتجاه الذي يؤيده بشدة أعضاء جميعة مرضى السكري البريطانية معقول ليس من الناحية العامة فحسب بل من حيث تشجيع المريض على التعاون مع الطبيب أيضا. لذا يجب على المريض أن يتطلع إلى حياة متكاملة ومفيدة.

***

قراءة أخرى

Faris I. (1982) *The Management of the Diabetic Foot.* Churchill Livingstone, London.

Keen H. & Jarrett J. (Eds) (1982) *Complications of Diabetes,* 2nd edn. Edward Arnold, London.

Mann J.E. (1984) Lines to legumes: Changing concepts of diabetic diets. *Diabetic Medicine* 1 (3), 191.

Mirouze J. (1983) Insulin treatment — a non-stop revolution. *Diabetologia* **25**, 209.

Ostman J. (1983) Can adequate control of diabetes prevent the development of vascular complications? *Acta Medica Scandinavica Suppl.* 671, 5.

The journal *Practical Diabetes* (Asgard Publishing Co. Ltd., Foxcombe House, South Harting, Petersfield. Hants GU31 5PL.) is a valuable reference on modern trends in diabetic management.

British Diabetic Association. Various publications. 10 Queen Anne Street, london WIM 0BD (Tel. 01-323 1531).

الفصل الخامس
السمنة

عواقب السمنة

الشخص البدين معرض للموت في سن مبكرة بالمقارنة مع الشخص النحيف ولكن الفرق يصبح جليا في حالات السمنة المفرطة (انظر التعريف بعده). إن بعض التأثيرات السيئة للسمنة غير مباشرة ولكنها تحدث عندما تتزامل السمنة مع ارتفاع ضغط الدم والسكري أو ارتفاع الدهنيات في الدم، وتزداد المراضة Morbidity عند السمان نتيجة لفقدان الحركة والفصال العظمي osteoarthritis وحصيات الصفراء Gallstones ومضاعفات الولادة والجراحة.

العواقب النفسية والاجتماعية لها أهميتها أيضا فنجد الصعوبات واضحة في الاحتكاك الاجتماعي والتوظيف والعطلات والملابس. ففي الثقافة الغربية الحالية التي تركز على المظاهر والدعاية للنحافة نجد أن العبء الذي تحدثه السمنة حتى المتوسطة منها عبء كبير يصعب تحمله. نسبة عالية من النساء صغار السن يحاولن تقليل أوزانهن في وقت واحد، وعلى مدار السنة يكون معظمهن تقريبا قد حاولن ذلك.

تعريف السمنة

التعريف الدقيق للسمنة محير وصعب ويفترض أن تكون الطريقة المثلى هي قياس الدهن الكلي في الجسم ومقارنته مع الجداول الطبيعية. يمكن قياس دهن

الجسم بدرجة متوسطة من الدقة باستعمال المسماك لقياس سماكة الجلد ولكن هذه الطريقة لا يعتمد عليها في حالات السمنة المفرطة. أما الطرق الدقيقة لقياس السمنة فمعقدة ولا تصلح للاستعمال الروتيني كما أن المعدلات «الطبيعية» المرضية للسمينة غير متوفرة.

الممارسات المتبعة هي أن يقاس وزن الجسم ويؤخذ في الاعتبار العمر والجنس ثم يقارن مع الرسوم البيانية للوزن المثالي (شكل ٥ ـ ١) أي الوزن المرتبط بأطول مدى للعمر ولا يوضع اعتبار للعمر ولكن يوضع اعتبار لهيكل الجسم وهذا يسبب مشكلة. فالشخص ذو التركيب العظمي الثقيل والعضلات الضخمة له وزن «مثالي» أعلى من الشخص ذي الحجم الصغير ولا يوجد معيار قياس لتحديد هيكل الجسم والجداول الموضوعة توضح الفئات التي قسمت حسب انطباع الشخص الذي وضعها، فإذا استعملت الجداول يجب الالتزام بنفس المعايير ومن الأفضل أن نضع اعتبارا للهيكل العظمي ونلاحظ عرض المعصم والأكتاف وحجم الرأس لأن هذه الأبعاد لا تتأثر كثيرا بدرجة السمنة وفي حالة الشك فاستعمل فئات «الحجم المتوسط» ويمكن التعبير عن وزن المريض بنسبة مئوية من متوسط الحجم الملائم، فارتفاع النسبة المئوية إلى ١١٠ يعتبر مدى طبيعي وما بين ١١٠ ـ ١٣٠٪ تعتبر سمنة وما زاد عن ١٣٠٪ فيعتبر سمنة مفرطة.

البديل لذلك هو استعمال «مؤشر السمنة» obesity index ويسمى أحيانا «مؤشر ثقل الجسم» body mass index والمعادلة المستعملة هي:

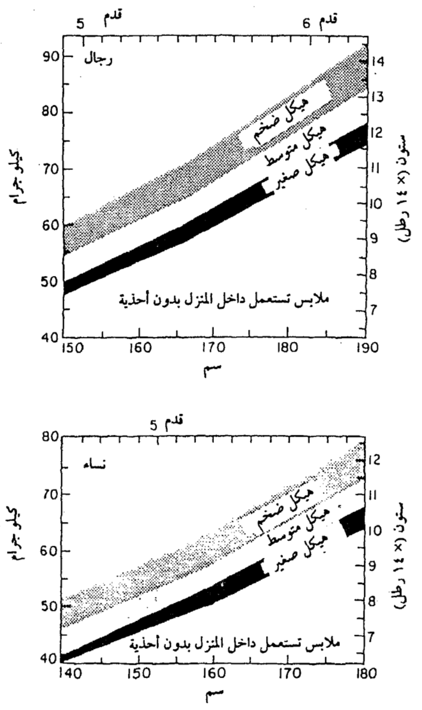
مؤشر السمنة = وزن الجسم بالكيلوجرامات مقسوم على (الطول بالمتر)^2.

تفسير وترجمة المؤشر لكلا الجنسين هو:

٢٠ ـ ٢٥ طبيعي

٢٥ ـ ٣٠ سمنة

أكثر من ٣٠ سمنة مفرطة.



شكل ٥ - ١ يوضح الأوزان المرغوبة والمرتبطة بطول القامة في الأشخاص فوق سن ٢٥ سنة. يقاس الوزن بالملابس الداخلية والطول بالجورب أماتحديد هيكل الحجم فمبني على تقدير شخصي غير موضوعي - نسخ بموافقة التعليم الطبي (العالمية) المحدودة.

انتشار السمنة

إن انتشار السمنة يختلف باختلاف المجتمعات والأزمان ففي المملكة المتحدة نصف البالغين تقريبا بين سن ٣٠ ـ ٥٠ سنة يعانون من فرط في الوزن بأكثر من ١٠٪ وحوالي واحد من كل خمسة تكون نسبة ارتفاع الوزن أكثر من ٢٠٪، وفي ثلث النساء بعد الإياس يكون فرط الوزن أكثر من ٢٠٪ بينما الرجال من نفس العمر أقل تأثيرا والسبب في هذا الفرق الجنسي غير واضح ففي الأوزان المثالية يكون الدهن ٢٠٪ من وزن المرأة بينما يكون ١٠٪ عند الرجل ولا ندري إن كان هذا هو السبب في تراكم الدهن في النساء، فالملاحظات العامة تشير إلى الفوارق الطبيعية الكبيرة والاختلافات العرقية ولكن حتى هذه العوامل ليست موثقة توثيقا جيدا.

تصنيف السمنة

جرت عدة محاولات لتصنيف أنواع السمنة وقد روعي في ذلك توزيع الدهن في أجزاء الجسم المختلفة فبعض النساء يختزن كميات كبيرة من الدهن في الأرداف والأفخاذ بينما معظم السمان من الرجال لهم سيقان نحيفةمع تراكم الدهن في البطن وقد يكون هذا التوزيع هو انعكاس لاختلاف نسبة اختزان الدهن من شخص إلى آخر بصرف النظر عن كونه سمينا أو نحيفا. إن التغييرات التي تطرأ على مراكز تجمع الدهن نسبية فإذا تضاعفت طبقة الدهن في موضع واحد فإنها تتضاعف في موضع آخر، فالسمنة تبرز مراكز تراكم الدهون ولكنها ليست الأساس فيه.

إن السمنة الضخامية Hypertrophic obesity تعني زيادة في حجم خلايا الشحم بينما السمنة مفرطة التنسيج تعني ازدياداً في عدد الخلايا الشحمية ولكن الإثبات العملي لهذه النظرة غير متوفر. ويؤخذ في الاعتبار العمر الذي تبدأ فيه السمنة بالظهور، أي قبل أو بعد سن البلوغ مع الأخذ في الاعتبار أيضا عدد الخلايا الشحمية.

لم يتم الاتفاق على أو قبول أي من الأساليب التي وصفت لتصنيف السمنة كما أن ذلك لم يؤدي إلى تحسن في مجرى العلاج.

مسببات السمنة

في علم التغذية تقاس الطاقة بالوحدة الحرارية، وهذا ينطبق على محتويات الأكل والأنسجة من الطاقة وعلى أيض الطاقة. الوحدة القياسية العالمية للطاقة هي الجول ولكن الوحدة التقليدية وهي الكيلو كالوري ما زالت سائدة الاستعمال (١ كيلو كالوري تعادل ٢ , ٤ كيلو جول). إن قوانين الدينميات الحرارية منطبق على السمنة أيضا فازدياد تراكم الدهن في الجسم يحدث فقط من فرط تناول الطاقة في الأكل أكثر مما يصرفه الجسم من طاقة لذا يجب أن يدور النقاش عن مسببات السمنة حول جانبي معادلة ميزان الطاقة.

الشهية والشبع

هناك أجزاء معينة من الوطاء hypothalamus مرتبطة بالرغبة لتناول الأكل ولكن نادرا ما يتسبب مرض الوطاء في ازدياد الشهية ومفعول العقاقير في هذا الاتجاه يتحقق من خلال هذه المراكز. كثير من الأمراض مثل التهاب الكبد وبعض التغييرات الغير محددة مثل الحمى تكبت الشهية ولكن كيف لا أحد يدري. ويفترض أن مراكز أخرى في الوطاء تتحكم في الشبع أي الشعور الذي ينتاب الشخص عندما تهدأ الشهية ولكن الأهمية العملية لهذه الفكرة غير مؤكده.

الأيـــــض

إن هضم وامتصاص الأغذية تتم بنفس الطريقة عند السمان وغيرهم وإفراغ الكالوريات في البول والبراز هو نفسه أيضا عند السمان وغيرهم.

إن كل المحاولات لإيجاد عيب محدد في أيض الطاقة عند السمان قد باءت بالفشل. إن زيادة دهن الجسم في حالات السمنة تصحبها زيادة ضئيلة في الأنسجة الخالية من الدهن (الهبر) ولكنها زيادة هامة لذا يزداد معدل الاستقلاب

(الأيض) الأساسي BMR زيادة طفيفة بالمقارنة مع معدله في الشخص النحيف بنفس طول القامة.

لقد وصفت تغيرات عديدة حول وظائف واستقلاب الهرمونات ولكنها جميعها تغيرات ثانوية تعود إلى طبيعتها بعد فقدان الدهن الزائد. من التغيرات الهامة حدوث مناعة نسبية ضد وظيفة الأنسولين ربما نتيجة لتغيرات في مستقبلات الأنسولين أو في وظائفها فيصحب ذلك فرط في أنسولين الدم كعامل معاوض.

الاستقلاب أثناء تقييد استهلاك الطاقة

تحدث بعض التغيرات ولكنها ليست سمة مميزة للسمان فقط. بعد مضي أسبوعين أو ثلاث من تقييد متوسط استهلاك الطاقة ينخفض معدل الاستقلاب الأساسي حوالي ١٥٪ ولكنه يستقر فيما بعد. لذا نجد انخفاضا بطيئا في معدل الاستقلاب الأساسي ولكنه انخفاض متطور نسبة لفقدان الأنسجة الهبر الزائدة. كلا التأثيرين سيؤديان إلى انخفاض بطيء في الوزن إذا بقي تناول الطاقة ثابتا.

التمارين الرياضية

التمرين الرياضي يبدد الكالوريات وفي هذا المجال فإن الأشخاص السمان غير أكفاء نسبيا لأن أحجامهم الضخمة تزيد من حوجتهم للطاقة عند أداء أي نشاط جسدي. وقد كان مفترضا أن السمان كسالى نوعا ما ولكن الأدلة لذلك متضاربة. إن إنفاق الطاقة في العمل الجسدي في المجتمعات الصناعية قليل نسبيا فالأفراد مثل ربات البيوت اللاتي يعتبرن أنفسهن منهمكات في العمل وهذا صحيح حيث أنهن يعملن ساعات طوال ولكن بالرغم من ذلك فهن يصرفن كالوريات قليلة نسبيا. يجب أن تكون التمارين الجسدية عنيفة مثل سباق الضاحية قبل أن يرتفع استهلاك الكالوريات إلى أعلى من ٥٠٠ كيلو كالوري في الساعة.

خلايا الأنسجة الدهنية

إن الخلايا الدهنية في السمان لا يظهر عليها أي خلل استقلابي فيمكنها استقطاب وتركيب الدهون بشكل طبيعي. هنالك بعض خلايا الأنسجة الدهنية الموجودة في الأنسجة الدهنية البنية تعتبر خلايا متخصصة (ب أ ت أو «الدهن البني»). الدهن البني يوجد في ترسبات صغيرة محددة تحت الجلد وبين الكتفين مثلا. إن خلايا الأنسجة الدهنية البنية (ب أ ت) تحتوي على كمية قليلة من الدهن ولكنها نشطة استقلابيا وتطلق الحرارة. ويبدو أنها ليست ذات أهمية في السمنة الآدمية.

العوامل الاجتماعية والوراثية

الأشخاص السمان عادة ما يكون آباؤهم وأمهاتهم سمانا والعكس صحيح وهذا قد يكون جينيا أو بيئيا عن طريق العادات الغذائية التي تغرس في الطفل من قبل الأسرة. المنادون بالمساواة بين الرجل والمرأة يزعمون أن انتشار السمنة بين النساء تعود إلى دورهن في المجتمعات المعاصرة.

كما أن عوامل أخرى في المجتمع لها أهميتها أيضاً، فتحضير وتقديم وتناول الطعام لها مضمون اجتماعي هام في الحياة الأسرية والعلاقات الاجتماعية. فهناك أنواع مختلفة من الأغذية متوفرة بأثمان في متناول الجميع وهنالك اتجاه لاستعمال الأغذية المصنعة التي تحتوي على قدر كبير من الدهن والسكريات المنقاة والقليل من الألياف، مثل هذه المأكولات مصدر للكلوريات المركزة، وكثير منها يمكن تعاطيها في شكل وجبات خفيفة في أي وقت وتستهلك المشروبات الكحولية بكميات كبيرة ومتزايدة حتى أنها أصبحت تكون ٥٪ من جميع الكلوريات التي يستهلكها الفرد في المملكة المتحدة.

الافراط في الأكل

هناك اعتقاد سائد (خاصة بين النحاف) أن السمنة سببها النهم والشره. في بعض حالات السمنة قد يكون هذا الاعتقاد صحيحاً، كما أن بعض السمان

يقرون أن الأكل المتقطع مرتبط بازدياد الوزن ولكن الملاحظة الهامة هي أن الذين يفرطون في الأكل قد يكونوا نحافا والدراسات التي أجريت قد سجلت فيها الخصائص الغذائية بدقة وهي تشير إلى أن السمان يتناولون نفس القدر من الكلوريات كالنحاف ولكن بالرغم من ذلك لا يمكن الاعتماد على السجل الغذائي اعتماداً كبيرا، فزيادة قليلة ومستمرة في تناول الكلوريات بمرور الزمن يؤدي إلى ازدياد كبير في الوزن.

نوع الأكل

بالرغم من أن الاعتقاد العام أن نوع الأكل الذي يتعاطاه الفرد سبب من أسباب السمنة إلا أن هذا الاعتقاد غير مؤكد، فالغذاء الذي يحتوي على مأكولات مركزة قد يكون أقل فاعلية في تخفيف وطأة الجوع ولذا يشجع على الإفراط في الأكل، ولكن الأغذية التي تحتوي على نسبة عالية من الألياف تكون ضخمة وربما أكثر إشباعا كما أن الألياف تحد من امتصاص الأغذية في الأمعاء. الأغذية النشوية وحدها لا يمكن أن تكون المسئول الوحيد عن السمنة.

إن لهضم وامتصاص وتمثيل assimilation الطعام احتياجات من الطاقة خاصة بها ويسمى هذا النوع من الطاقة بالتأثير النوعي الديناميكي للطعام -speci fic dynamic action والاسم التعبيري الحديث «التوليد الحراري المستحدث من الغذاء» Dietary induced thermogenesis يشير إلى نفس التأثير ويبدو أن السمان يستجيبون استجابة طبيعية في هذا المجال. ربما تكون الأطعمة المختلفة التي تحضر وتؤكل بطرق مختلفة لها تأثيرات مختلفة، وقد يكون هذا عاملاً هاما في توازن الطاقة ولكن المعلومات المتوفرة في هذا المجال ضئيلة.

إن ما يحتويه الأكل من ملح أو ماء لا صلة له بالسمنة فتناول السكريات يؤثر على توازن الصوديوم من خلال أساليب غير معروفة ومع ذلك فإن التغييرات التي تحدث لصوديوم الجسم تحدث في نطاق المدى الطبيعي، لذا يكون التأثير على وزن الجسم ضئيلاً، ولا تأثير على دهون الجسم لكن التغييرات في وزن الجسم

التي تنجم من احتباس السوائل قد تكون لها أهميتها السيكولوجية أثناء المحاولات لتخفيف الوزن (انظر بعده).

التشخيص

نسبة ضئيلة من المرضى الذين يطلبون النصح عن السمنة يعانون من اضطراب واضح في الغدد الصماء ولكن يجب أن يؤخذ هذا الأمر في الاعتبار خاصة وأن كثيراً من المرضى يعتقدون أنهم يعانون من اضطراب في غددهم وقد يستفيدوا من التأكيد لهم على سلامة غددهم كجزء أساسي من علاجهم، هنالك ثلاث حالات من حالات اضطراب الغدد الصماء التي لها علاقة بالسمنة ويجب وضعها في الاعتبار روتينياً في حالات السمنة.

قصور الدرقية

ليس من الطبيعي أن يرتبط قصور الدرقية بالسمنة المفرطة وقد يساعد في ذلك التاريخ الطبيعي لتطور السمنة، فإذا كانت طويلة الأمد وليست مقرونة بأعراض عامة أو شكوى محددة كالإمساك وعدم تحمل البرد وخلافة فيستبعد قصور الدرقية. إن الفحص الجسدي على المريض لابد أن يبرز حالات قصور الدرقية المفرطة غير أن قياس التيروكسين في البلازما والذي لا يكلف كثيراً فحص مفيد وفعال في كشف هذه الحالات ويجب إجراؤه بدون تحفظ في حالة الشك.

متلازمة تعدد الكيسات المبيضية

إن السمنة المقرونة باضطراب الدورة الحيضية مع الشعرانية Hirsutism تشير إلى متلازمة تعدد الكيسات المبيضية (انظر فصل ١٢).

متلازمة كوشنغ

إن الفحص الجسدي على المريض أكثر فائدة في تشخيص متلازمة كوشنغ من أخذ تاريخ المرض (إلا إذا كان المريض ممن يتعاطون الكورتيكويدات). من

الضروري البحث عن السطور striae وارتفاع ضغط الدم (انظر فصل ٩).
التميز بين السمنة البسيطة المعتادة مع سرعة في ازدياد الوزن (الذي قد يسبب السطور) ومتلازمة كوشنغ النادرة قد يكون صعباً، فالمقياس المنفرد لكورتيزول البلازما في العيادات الخارجية له فائدة محددة ولكن إجراء فحص الدكسامتازون الكبتي أثناء الليل Overnight Dexamethasone test سهل ويمكن الاعتماد عليه بعض الشيء.

المعالجة

عندما يتم تشخيص السمنة البسيطة وتحدد درجتها يجب اتخاذ القرار المبكر لطريقة العلاج التي يجب اتباعها، والعلاج الذي سيتبع يجب أن يكيف بحيث يلائم حاجة المريض. ففي حالة النساء كبار السن مثلا واللاتي يعانين من سمنة متوسطة، لن يكون العلاج العنيف مناسباً لصعوبته ولفائدته المشكوك فيها ولكن قد تكون هنالك حالات خاصة مثل داء السكري أو الحاجة إلى إجراء عملية جراحية.

معرفة التاريخ الطبي العام لتطور المرض والفحص الجسدي ضروريان للتعرف على أي مشاكل أخرى مثل التهاب المفاصل التي قد تؤثر على مجرى العلاج.

فإذا أريد بذل مجهود أكيد للتخسيس فلابد من إجراء مقابلة مع المريض لخلق صلة وثيقة به للتعرف على ظروفه الخاصة، ويجب أن يتضمن النقاش النقاط التالية:

١ ـ تاريخ تطور وزن المريض وتاريخ العائلة.
٢ ـ عمل المريض ومقدار المجهود العضلي الذي يبذله ودوره في تحضير الأكل.
٣ ـ عاداته في الأكل.
٤ ـ تفهمه للغذاء وموقفه من الأكل والالتزام بأكل معين.
٥ ـ الحافز الظاهر والباطن وسلوك الأقارب.
٦ ـ الامكانات المادية.

التوضيح Exposition

إن اتخاذ موقف متعاطف مع المريض أمر هام جداً ولكن لابـد من التركيـز على مضمون المشكلة. الهدف المنشود هو أن يغير المـرضى من عاداتهم نهائيـا حتى أن النتيجـة لن تكون فقـدان الـوزن فقط بـل أهم من ذلـك الحفـاظ عـلى هـذه النتيجة. وقد يكون من المفيد أن نضـع نصب أعيننا وزنـا محددا نصبـو إلى تحقيقه ولكن قد يحتاج ذلك إلى كثير من التحفظ والتفكير فإذا وضعنـا هدفـاً لا نستطيـع تحقيقـه يزول الـدافع. من الأنسب والأفيـد أن لا نناقش كـل هذه المـواضيـع في اللقاء الأول. يجب أن نركز على خلق علاقة طيبة مع المـريض للتأكـد من عودتـه مرة ثانية إلى النقاش.

الغذاء

إن الانخفـاض النسبي للكلوريات التي يتعـاطـاهـا المـريض شرط مسبق لتخفيف الوزن، لذا من الضروري إعطاء المريض النصح الغذائي. إن الأعـداد الكبيرة من أنواع الأغـذية التي اقـترحت لعلاج السمنـة لدلالـة كافيـة على عـدم جدواها.

محتويات الأكل من الكالوريات:

إن الهدف الذي يقـدر كمية الكلوريات بـ ٢٥٠٠ كيلو كـالوري في اليـوم مناسب لرجل يبذل مجهوداً جسدياً ولكن للمرأة قصيرة القامـة والغير نشـطة نسبياً ١٠٠٠ كيلـو كـالوري في اليوم قد تكـون مناسبـة، إن الحد من الأكـل أكثر من ذلك لن يقبله المريض كما أن تقليص الأكل للحـد البعيد أو المخمصـة الكاملة لا يوصى بها لأنها ضارة ولا تخلو من المخاطر.

ماذا يأكل:

ليس هناك دليل قاطع على أن نوع الأكل له تأثير طويل المـدى على الـوزن

ولكن من الصعب اقناع المريض بذلك، من الاعتقادات الضارة والشائعة بين الناس أن أغذية مختلفة تسبب السمنة بدرجات متفاوتة، كما أن البعض يعتقدون - ويعزى ذلك جزئياً إلى الاعلانات - إن بعض الأغذية لها مفعول إيجابي وإن تناولها يؤدي إلى تخفيف الوزن. ومن المؤسف أن بعض الأغذية التي تعتبر إلى حد كبير من مسببات السمنة كالخبز والبطاطا تحتوي على تركيزات ضئيلة من الكالوريات بالمقارنة مع اللحوم مثلاً - التي دائما تحتوي على كمية كبيرة من الدهن - فالجرام الواحد يحتوي على ضعف الكالوريات الموجودة في جرام من السكريات - لذا فهي مصدر مركز للكالوريات. المأكولات التي عادة تعتبر مرغوبة كاللحم والفواكه والخضر باهظة الثمن، وفي بعض الأحيان يصعب الحصول عليها وقد لا تلائم ذوق المريض.

يجب احترام عادات المريض الغذائية بقدر الإمكان ويفضل أن يتناول المريض ثلاث وجبات يومياً وبعض الأشخاص يكتفون بوجبتين فقط. الغذاء ذو الفاعلية المؤكدة في تخفيف الوزن يمكن تحضيره بأكمله من أنواع الأكل التي يتناولها المريض عادة بشرط أن تكون الكميات ملائمة. ميزة هذه النصيحة أنها عملية وغير مكلفة. بعض الأشخاص ينصاعون للنصح فيما يختص بالمأكولات التي يجب أن يبتعدوا عنها فإذا كانوا مقتصدين في الكميات التي يتناولونها من المأكولات المسموح بها يؤدي ذلك إلى نتائج باهرة. لا داعي للحد من تناول الماء أو نصيحة المريض لتناول مأكولات خاصة تحتوي على كالوريات قليلة (عادة ما يكون مثل هذا الغذاء باهظ الثمن) وهناك مخاطر نظرية من تناول الغذاء ذي الكالوريات المحدودة لأنه يعتقد أنه يسبب نقصاً غذائياً Nutritional deficiency ولكن هذه الحالات نادرة جداً في الممارسة الحقيقة.

بعض النصائح المكتوبة مفيدة للغاية وموجودة تجارياً وفي أقسام التغذية بالمستشفيات. إن خدمات خبيرة التغذية لا تقدر بثمن ويجب الاستعانة بها كلما كان ذلك ممكناً.

التمارين الرياضية

إن تكلفة المجهود العضلي من الكالوريات قليلة نسبياً فإذا ما وضعنا في الاعتبار التقييد الذي يمليه علينا ضيق الوقت المتاح والامكانات والاستعداد الذهني والحركة فإن الكثير من المرضى لا يستفيدون كثيراً، وبالرغم من ذلك فإن ممارسة أي نوع من الرياضة يساعد في الجانب الآخر من معادلة الطاقة. لذا من الضروري حث الذين يريدون تخفيف أوزانهم أن يزيدوا من تمارينهم الرياضية بقدر الإمكان.

المشاكل أثناء العلاج

هذه واحدة من أهم جوانب العلاج، الكثير من الذين يمارسون عملية تخفيف أوزانهم يقعون فريسة لبعض المشاكل وقد يكون من المفيد أن نحذرهم منها مسبقاً حتى يكونوا على علم تام بها.

عندما تبدأ عملية تخفيض الكالوريات التي يتعاطاها المريض ينخفض الوزن سريعاً في البداية خاصة عند الذين يعانون من سمنة مفرطة وسبب ذلك هو فقدان السوائل الزائدة. قد يؤدي ذلك إلى توقعات غير معقولة فيصاب المريض بخيبة الأمل عندما تقل درجة فقدان الوزن بعد أسابيع قليلة لأن فقدان الفائض من الماء قد اكتمل. حتى في الحالات التي يكون معها تقليل الغذاء صارماً فإن فقدان كيلوجرام واحد من الدهن في الأسبوع هو أعلى ما هو متوقع. عندما يفقد المريض جزءا كبيراً من وزنه ويتأقلم على الكمية القليلة من الكالوريات، التي يتناولها، يقل الميزان السلبي للكالوريات فيصبح فقدان الوزن ضئيلاً للغاية بالرغم من استمرار المريض على نفس الغذاء.

والمشكلة الثانية هي التذبذب في الوزن الذي تسببه التغييرات التي تطرأ على سوائل الجسم مخفية بذلك فقدان الدهن وفي بعض الأحيان يبقى الوزن كما هو لأيام أو لأسابيع نتيجة لهذه الظاهرة. فإذا استمر المريض على نفس الغذاء يفقد الجسم السوائل في آخر الأمر وفي بعض الأحيان قد يحدث ذلك فجأة. على

مـدى ساعـات قلائـل أو أيام. قدلا يؤثر مـا يحتويـه الغذاء من سكـريـات عـلى معـدلات الصوديـوم في الجسم وبالتـالي معـدلات السـوائـل في الجسم بـواسـطة الفيزيولوجيا الطبيعية للهـرمون المضـاد للإبـالة. إن تنـاول السكريـات المفاجىء يؤدي إلى اختزان الصوديوم (والماء) وهذا هو السبب في ازدياد الوزن المعروف (قد يكون عدة كيلوجرامات) الناتج عن الحماقات التي ترتكب نهاية الأسبوع بالتخـلي عن الالتزام في الأكل. كل هذه الظواهر قد تقود المريض إلى الاستنتاج الخـاطىء أن لا فائدة من الالتزام بالغذاء.

التدخين

العـديـد من المـرضى الـذين يـودون تخفيض أوزانهم يـودون الاقـلاع عن التدخين أيضـاً ولكن قد يؤدي إلى ازديـاد في الوزن لأن التـدخين يكبت الشهيـة ويسبب ارتفاعاً في معدل الاستقلاب الأساسي. غير أن التدخين أكـثر خطراً عـلى الصحـة من السمنة لـذا يجب تشجيعهم على الاقـلاع عن التدخـين بالـرغم من العواقب.

الاكتئاب

يصـاب بعض المـرضى بـالاكتئـاب عنـد محـاولـة تخفيف أوزانهم وهـو من الأسباب الرئيسية لفشلهم. في مثل هؤلاء الأشخاص قد يكون اللجوء إلى الأكل هو الأسلوب الوحيد للتغلب على نزعاتهم الداخليـة. إن جدوى العقاقير المضادة للاكتئاب مشكوك فيها.

الوسائل المساعدة في العلاج

التحولات السلوكية:

النظرية السيكولوجية تقول أن بعض الأشخاص السمان قد فقدوا عـاداتهم الغذائية الطبيعية بتناولهم الغذاء بأسلوب غير ملائم وذلك نتيجة للترجمة الخـاطئة للمؤشرات والاشعـارات التي تستهـل أو تتحكم في ذلـك السلوك. إن الالـتزام بغذاء يحتوي على كالوريات قليلة يمكن مسـاندتـه إذا أمكن اقناع المـريض بتغيير أسلوبه في الأكل - مثل التقيد بالأكل في أوقات معينة والجلوس على مائدة الطعـام واستعمال أدوات الأكل كالسكاكين.

أندية التخسيس:

لقد انتشرت هذه الأندية انتشاراً واسعاً تجارياً وفي أقسام المستشفيات على حد سواء ومن فضائلها أنها بعيدة من البيئة الطبية وتعطي الوقت الكافي للشرح والنقاش وتفهم مشاكل المريض ومؤازرته ومتابعته بطريقة منتظمة. يجد بعض المرضى أن الحافز المادي والتنافسي مفيد ونافع.

العلاج الموضعي:

هنالك بعض الطرق المتاحة والتي يعتقد أنها تخفض الدهنيات في أماكن محددة من الجسم ولكن مدى فاعليتها لم يبرهن بعد.

العقاقير

توجد عدة عقاقير كابتة للشهية ونادراً ما تؤدي إلى الإدمان ومفعولها قصير الأمد (٤ ـ ٦ أسابيع) وبالرغم من أنها قد تكون مفيدة عند بدء تعاطي الغذاء الذي يخفف الوزن إلا أن مميزاتها العامة مشكوك فيها والكاتب نفسه لا يعطيها لمرضاه.

الإجراءات الميكانيكية والجراحية

في حالات السمنة المفرطة المقاومة للعلاج يمكن التفكير في اتباع أساليب أكثر صرامة.

ربط الفك بالسلك

تحزم الأسنان بعضها ببعض بواسطة جبيرة أسنان dental splint حتى لا يستطيع المريض أن يتناول غير الطعام السائل ـ وبالطبع يجب كبت الكمية التي يتناولها المريض. الانتكاس بعد إزالة الجبيرة عادي ولكن يمكن الاستفادة من اتباع بعض الأساليب السلوكية.

جراحة الأمعاء

العديد من العمليات الجراحية صممت لجعل الأكل يتجاوز أجزاء الأمعاء الدقيقة التي تجري فيها عملية الامتصاص وبالرغم من هذا الهدف فالنتائج التي

تكتسب ليست ناتجة عن سوء الامتصاص بل من ضعف القدرة على الأكل، أما النتائج من حيث انخفاض الوزن فهي ممتازة ولكن معدلات المراضة Morbidity والوفيات عالية. لقد تم تطوير العمليات التي تخفض من حجم المعدة كالتثبيت بالزرة ويبدو أنها ناجحة وآمنة كعمليات تحويلية.

المتابعة

ماعدا الإجراءات الجراحية الكبيرة فإن النتائج بعيدة المدى لكل أنواع الريجيم لتخفيف الوزن هزيلة للغاية ـ ونسبة النجاح المتوقعة في مثل هذه الحالات لا تتجاوز الـ ٥٪ عادة ومن العوامل المثبطة للشخص المشرف على العلاج هي النسبة العالية من الذين يكفون عن العلاج.

الاستنتاجات

إننا في حوجة ماسة لأساليب أكثر جودة لمساعدة السمان ولكن في هذه الأثناء يجب أن نحاول الاستفادة من فهمنا المتزايد تدريجيا عن أيض وسيكولوجية السمنة، ولهذا يمكن أن نوفر على المرضى استعمال عقاقير لا جدوى منها وأغذية معقدة وباهظة الثمن وتوقعات غير طبيعية وغير منطقية كما أن الجراحة لا تخلو من المخاطر. ومن جهة أخرى يمكن استغلال وتطوير الأساليب العديدة البديلة المتاحة لصالح المرضى.

* * *

قراءة أخرى

A Report of the Royal College of Physicians (1983) Obesity. *Journal of the Royal College of Physicians* **17** (1), 5.

Garrow J.S. (1981) *Treat Obesity seriously*. Churchill Livingstone, London.

James W.P.T. (Ed.) (1984) Obesity. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* **13 (3), 435.**

Lebow M.D. (1981) *Weight Control: The Behavioural Strategies*. John Wiley, New York.

Maxwell J.D. *et al.* (1980) *Surgical Management in Obesity*. Academic Press, London.

Morley J.E. & Levine A.S. (1983) The central control of appetite. *Lancet* **i**, 398.

Munrow J.F. *et al.* (1980) *The Treatment of Obesity*. MTP Press, Lancaster.

الفصل السادس

الغدة الدرقية

تشريحها

الغدة الدرقية تزن ١٥ ـ ٢٥ جراما وتحتوي على فصين جانبيين ملتصقين التصاقاً وثيقا بالرغامي trachea ويربطهما برزخ isthmus يمتد إلى حوالي سنتيمترين ـ تقع حافته العليا تحت الغضروف الحلقي مباشرة وللغدة محفظة capsule مكونة من طبقة اللفافة العميقة الواقعة أمام الرغامي والمرتكزة على الغضروف الحلقي وهذا الذي يجعل الغدة تتحرك مع الحنجرة أثناء البلع.

أما تركيبها النسجي فيتكون من فصيصات غير متناسقة تحتوي كل واحدة منها على ٢٠ ـ ٤٠ من الجريبات follicles. قطر الجريبة أو العنيبة acinus ٢٠٠ ميكرومتر وهي كرة من الغرواني colloid محاطة بطبقة واحدة من الخلايا ذات الزغبيات microvilli التي تمتد من سطحها الداخلي.

عند تنبيه الغدة تكون الخلايا العنيبية عمودية وتقل كمية الغرواني ولكن عندما تكون إحدى الجريبات عاطلة تصبح الخلايا مسطحة ويتراكم الغرواني. وتحتوي الغدة على خلايا حول الجريبات parafollicular cells أو خلايا «ج» التي تفرز الكلسيتونين.

فيزيولوجيتها

أيض اليود

الكمية الطبيعية من اليود التي يتعاطاها الإنسان تعادل حوالي ١,٢ ميكرومول (١٥٠ ميكروجرام) في اليوم والكمية التي يفقدها الإنسان ولا يمكن تجنبها نحو ١٠ ـ ٢٠٪ من ذلك. معدل اليود اللاعضوي في البلازما يقدر بحوالي ٢٥ نانومول في اللتر (٠,٣ ميكروجرام في مائة مليلتر). إن جهاز الدرقية لنقل اليوديد iodide جهاز ذو كفاءة عالية فعادة ٥٠٪ من اليوديد في الدم ينتقل إلى الدرقية مؤديا إلى مدروج تركيز Concentration Gradrient يعادل ٢٥ إلى عدة مئات من المرات. أما الطريقة التي يتسنى بها ذلك فغير مفهومة. لكن جهاز النقل إلى داخل الخلايا العنيبية تشارك فيه أيونات من ذات أحادي التكافؤ monovalent.

إنتاج هرمونات الدرقية

بعد انتقال اليوديد إلى داخل الخلية يتأكسد إلى اليود مباشرة ثم يلتصق بالتيروزين Tyrosine الموجود في جزيء البروتين الدرقي Thyroprotein molecule وبذلك يتكون أحادي وثنائي يود التيروزين بالتتابع mono (MIT) and diodo tyrosine (DIT) (شكل ٦ ـ ١) ثم تتم عملية صنع هرمونات الدرقية بتقارن أحادي وثنائي يود التيروزين فينتج عن ذلك التيروكسين ت ٤ (T4) أو ثالث يود التيرونين (T3) أو ت ٣ «المعكوس» (rT3) الذي يتكون بسهولة في الدرقية الجنينية ولكنه يصنع مستقبلا بالتبديل الخارجي للتيروكسين T4. ت ٣ المعكوس ومركبات يودية أخرى قد يتم صنعها غير فعالة بيولوجيا. إن مركبات اليود المختلفة تخزن في الغرواني داخل بروتينات ذات وزن جزيئي عالي قبل أن تطلق في الدم بعملية هضم وامتصاص.

٣ أحادي يود التيروزين	I, HO, CH_2-CH(—NH_2)—COOH
٥,٣ ثنائي يود التيروزين	I, I, HO, CH_2-CH(—NH_2)—COOH
٥,٣ و ٥,٣ - ل - رباعي يود التيروزين	I, I, I, I, HO, -O-, CH_2-CH(—NH_2)—COOH
٣,٥,٣ - ل - ثلاثي يود التيروزين	I, I, I, HO, -O-, CH_2-CH(—NH_2)—COOH
٥,٣,٣ - ل - ثلاثي يود التيروزين	I, I, I, HO, -O-, CH_2-CH(—NH_2)—COOH

شكل ٦ - ١

يوضح هرمونات الدرقية وسوالفها

MIT = ٣ أحادي يود التيروزين

DIT = ٥,٣ ثنائي يود التيروزين

T_4 ت٤ = ٥,٣,٥,٣ - ل - رباعي يود التيرونين

T_3 ت٣ = ٣,٥,٣ - ل - ثلاثي يود التيرونين

rT_3 ت٣ المعكوس = ٥,٣,٣, ل - ثلاثي يود التيرونين

أيض هرمونات الدرقية

٩٠٪ من اليوديد العضوي الذي تفرزه الدرقية في الدم يتكون من ت ٤ والباقي يتكون من ت ٣. كثير من الأنسجة لها المقدرة على نزع اليود من ت ٤ ليتحول إلى ت٣ أو ت٣ المعكوس. أنسجة عديدة خاصة الكبد تمتلك القدرة على نزع اليود وتحويل ت٤ إلى ت٣. ٤٠٪ من ت٤ الذي ينتج يوميا يتحول بهذا الأسلوب. إن نسبة الـ ت٣ إلى ت٤ في البلازما ثابتة نسبياً بالرغم من التغيرات التي تطرأ على عمل الدرقية مع بعض الاستثناءات (انظر بعده). بعد إطلاقها بقليل ترتبط هرمونات الدقية كلية تقريباً ببروتينات البلازما وهي :

الغلوبيولين المقيد للتيروكسين
قبل الألبومين المقيد للتيروكسين
الألبومين

يبدو أن اتلاف الهرمونات يتم في أنسجة كثيرة ولكن مصير لب الجزيئة العضوي غير معروف. بعض الـت ٤ يفرغ في الصفراء. الأوجه الأخرى لأيض الهرمونين موضحة في جدول ٦ ـ ١.

جدول ٦ ـ ١ أيض الهرمونات الدرقية

	ت ٤	ت ٣
التركيز في البلازما		
المجموع الكلي (نانومول في اللتر)	٥٠ ـ ١٥٠*	٠,٩ ـ ٢,٧*
النسبة المئوية للغير مرتبط	٠,٠٢ ـ ٠,٠٤	٠,٣
الطليق (بيكامول في اللتر)	٩ ـ ٢٧*	٧*
سرعة النبوذ (في البالغين) (نانومول في اليوم)	١١٠	٣٥
العمر النصفي في البلازما	٦ أيام	١ يوم
الالتصاق ببروتينات البلازما		
بالغلوبيون اللاصق للتيروكسين TBG	٧٠٪	٧٥ ـ ٨٠٪
بقبل الألبومين اللاصق للتيروكسين TBPA	٢٠٪	١٠٪
بالألبومين Albumin	١٠ ـ ١٥٪	١٠ ـ ١٥٪

* هذه المعايير موضحة في تقارير الكيمياء السريرية، المدى المبين تقريبي ويختلف من مختبر لآخر.

وظيفة الهرمونات الدرقية

ربما يكون جزء من الهرمون الغير مرتبط بالبروتين هو الذي يتوازن مع الأنسجة. الهرمون الطليق يدخل الخلايا ويلتصق بالمستقبلات الموجودة على النواة

مؤديا إلى بدء وزيادة في إنتاج بروتينات معينة. المفعول الاجمالي الأساسي هـو تنبيه عملية توليد الحرارة Calorigenesis كما تحدث بعض التأثيرات الأخرى على النمـو ووظيفة الدماغ مثلا. عنـد مقارنـة الجرعـات ت ٣ و ت ٤ الفمويـة على أسـاس الوزن نجد أن قوة فاعلية ت ٣ خمس أضعاف فـاعلية ت ٤. يبـدو أن ت ٣ هو مبعث كل الوظائف الهرمونية الـدرقية تقـريباً وأن ت ٤ مـوجود كـطليعة هـرمون ومازل الغموض مخيـماً على هـذا الزعم. بعض خـلايا النخـامي الموجهـة للدرقية تحتوي على أنزيمات نزع اليود فيتحول بداخلها ت ٤ إلى ت ٣. بالـرغم من ذلك نجد أن تعاطي ت ٤ فموياً أكثر قوة من ت ٣ في كبت الهرمون منبه الدرقية ماعدا ذلك فإن تعاطي كلا الهرمونين يؤدي إلى نفس التأثير النوعي.

التحكم في وظيفة الدرقية

إن عمل الدرقية لا يعتمد على عوامل غذائية إلا في حالة اليود فزيادة اليود الغذائي تزيد من حدوث فرط الدرقية ولكنه قـد يؤدي في بعض الحالات النـادرة إلى قصور الدرقية. كما أن عـوز اليود يقـود إلى الإصابـة بالـدراق الذي ليس لـه أهمية اكلينيكية في المملكة المتحدة حاليا. يفرز الوطـاء الهرمـون المطلق للهـرمون منبه الدرقية (TRH) ولكن العوامل التي تتحكم في ذلك مازالت مبهمة. الهرمون مطلق الهرمون منبه الدرقية ينبه إطلاق الهرمون منبه الدرقية (TSH) من النخـامي الأمـامية. الهـرمونـات الدرقيـة ـ خاصـة ت ٤ ـ التي تدور في الـدم تنظم إفـراز الهرمون منبه الدرقية.

اختبارات الدرقية

لا يوجد اختبار منفرد يمكن الاستغناء به عن كل الاختبارات الأخرى. من الضروري استعمال الاختبارات الملائمة للحـالات المختلفة وتـوجد خمسـة أنواع من الاختبارات:

ـ الهرمونات الدائرة في الدم.
ـ وظيفة الغدة الدرقية.

ـ عمل الأنسجة.
ـ الضدات الذاتية للدرقية.
ـ اختبارات دينمية.

الهرمونات الدائرة في الدم

التيروكسين

من أهم الاختبارات المألوفة حالياً لتقييم الوظيفة هو القياس الكلي للتيروكسين في البلازما. ولكن الأساليب المتبعة صارت متغيرة بسرعة فائقة وقد تحل محلها أساليب أخرى. معدل التيروكسين الطبيعي يقدر بحوالي ٥٠ ـ ١٥٠ نانومول في اللتر (٤ ـ ١٢ ميكروجرام في كل ١٠٠ مليلتر) يمكن إجراء المقايسة باستعمال مستحضرات مصنعة تجارياً أو باستعمال مواد محلية وهي تعتمد على الارتباط البروتيني التنافسي competetive protein binding أو المقايسة المناعية. إن مقايسة ت ٤ ذات دقة معقولة وتصلح كاختبار تقصي. ولكنها تتأثر بعوامل مختلفة. فمعدل ت ٤ الكلي قد ينخفض نتيجة لاستعمال بعض العقاقير كالفينوتيازين والفينيتوين والساليسلات والتولبوتاميد. كما أن معدلات ت ٤ الكلي انعكاس لمعدلات البروتينات الرابطة في الدم لذلك فإنها قد تؤدي إلى نتائج مضللة عالية أو منخفضة. تزداد معدلات البروتينات الرابطة أثناء الحمل وبالأيستروجين (موانع الحمل الفموية) وبالكلوفيبرات والبيرفينازون وتنخفض باستعمال الاندروجينات والاستيرويدات الابتنائية والكورتيكوستيرويدات أو نتيجة لنقص وليدي.

يمكن التعويض عن التغييرات التي تطرأ على معدلات البروتينات الرابطة بأخذ نسبة معدل ت ٤ للقدرة الرابطة للهرمون الدرقي في بلازما المريض. كان ينجز هذا عن طريق ما يسمى «باختبار القبط uptake test» ولكن هذا الأسلوب تم استبداله بقياس معدل ت ٤ الطليق. بعض المختبرات تحدد معدل الغلوبيولين الرابط للتيروكسين وتنسب معدل ت ٤ إليه (ت ٤ / الغلوبيولين الرابط للتيروكسين T4 / TBG ratio).

التيروكسين الطليق

يمكن قياس تيروكسين البلازما الغير مرتبط قياساً مباشراً. عدة مستحضرات تجارية متوفرة الآن تعطي نتائج متقاربة. هذه المقايسة مثالية نظرياً لأنها تقيس جزءا صغيراً من الهرمون الكلي ولهذا الجزء الصغير تأثير مباشر على الأنسجة ويتفادى مشاكل التغييرات التي تطرأ على الارتباط وتستعمل استعمالا واسعاً ولكن حتى الآن لا يعول عليها بدرجة تجعلنا نستغني نهائيا عن مقايسة ت ٤ الكلي.

ثالث يود التيرونين Triiodothyronine

يمكن مقايسة ت ٣ روتينياً. يزعم البعض أنه كاختبار منفرد أفضل من ت ٤ الكلي ولكن هذا الزعم غير مقبول لدى الجميع. قياس ت ٣ يساعد في بعض حالات فرط الدرقية أو إذا تعطلت الغدة (انظر بعده). قياس ت ٣ الطليق ممكن ولكنه ليس متاحاً للاستعمال الروتيني في الوقت الحاضر.

نسبة ت ٣ إلى ت ٤

إن نسبة ت ٣ إلى ت ٤ في البلازما ثابتة في حالة الأشخاص الأصحاء وفي الغالبية العظمى تقريباً من المرضى المصابين بمرض الدرقية لذا يمكن استعمال قياس أي واحد منهما للتقييم. في بعض الأحيان قد يكون معدل الـ ت ٣ مرتفعاً ويعاني المريض من فرط الدرقية بينما يبقى معدل الـ ت ٤ طبيعياً (T3 - thyrotoxicosis) لذا فإن قياس الـ ت ٣ وحده الذي يؤكد التشخيص. كما يتضح أنه في حالة ضعف وظيفة الدرقية تميل الغدة إلى إفراز الـ ت ٣ وبكميات أكبر من ت ٤ ويعتبر هذا التحول نوعاً من التعويض للاستفادة القصوى من اليود وإنتاج الهرمون. قد يحدث ذلك في الغدد بعد إزالة جزء منها أو بعد العلاج باليود المشع أو في حالة التهاب الدرقية أو نقص اليود. في هذه الحالات تكون معدلات الـ ت ٤ أقل مما توحي به حالة المريض وتحافظ الدرقية على تأثيرها على النسج بواسطة المعدلات العالية من الـ ت ٣ نسبياً.

التيروتروفين TSH (الهرمون موجه الدرقية)

قياس تيروتروفين البلازما متوفر الآن بنطاق واسع. المعدل العالي للتيروتروفين مفيد لتثبيت تشخيص القصور الدرقي الأولي. كبت الارتفاع في معدل التيروتروفين لمعدله الطبيعي يمكن الاستفادة منه في مراقبة وضبط علاج ت ٤ الاستبدالي. يقاس التيروتروفين في اختبار الهرمون المطلق للتيروتروفين TRH (انظر ص ١٠٩). لا يعول على مقايسات التيروتروفين السائدةالآن عندما تكون معدلاته متدنية ولا جدوى منها في تشخيص فرط الدرقية. يزعم البعض أن المقايسات الحديثة تمتد إلى قياس المعدلات المتدنية، حتى أصبح بالامكان قياس معدلات التيروتروفين الذي يكبت في حالات فرط الدرقية إلى معدلات دون المعدلات الطبيعية. إذا تأكد ذلك تصبح هذه المقايسة امتدادا مفيداً لمجالات اختبارات الوظائف الدرقية السائدة، وقد تحل محل بعض منها في الممارسات الروتينية.

اختيار المقايسات في الممارسات الاكلينيكية

إجراء جميع المقايسات المتاحة لكل أمراض الدرقية المشتبه فيها يعد إسرافاً لا مبرر له بالاضافة لعدم جدواه. تخضع جميع الأساليب إلى تغيير وتبديل مطرد وقد تصبح كل الخطط المتبعة حالياً بالية بعد وقت وجيز. يجب أن يكون الطبيب ملماً بموقف كل الاختبارات المتاحة الآن ويوظفها توظيفاً اقتصادياً وبتتابع ملائم.

نشاط الغدة الدرقية

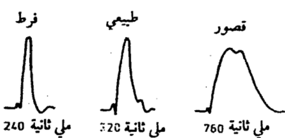
إن الأسلوب المباشر الوحيد لدراسة وظيفة الغدة الدرقية هو قياس الطريقة التي تعامل بها النظائر المشعة. الاختبار التقليدي هو قياس امتصاص اليود المشع ١٣١ داخل الغدة بعد مضي ٢٤ ساعة من تناول جرعة فموية من اليود المشع وكذلك دراسة تحوله داخل الغدة أثناء الأيام القليلة التالية. كما يمكن استعمال نظائر اليود المشعة ذات العمر النصفي القصير لتقييم امتصاصها على مدى فترات تتراوح بين ٢ و ٨ ساعات.

تفرس الدرقة Thyroid Scanning

يمكن الاستفادة من إعطاء التكنيسيوم (Tc 99) أو اليود المشع بجرعات أكبر في تسجيل تفريسة الدرقية thyroid scan وقد يكون مفيداً في توضيح المعالم الحقيقية لشكل الغدة ومستوى وظائف الغدومات adenomas وإظهار النسج الدرقية المتبذة ectopic أو النقائل metastases .

الوظائف النسجية

نظرياً الطريقة المثلى لتقييم وظيفة الدرقية هو تحديد إذا ما كانت النسج المعتمدة على هرمون الدرقية تعمل بشكل طبيعي . إن الاختبار الكلاسيكي المعروف بمعدل الاستقلاب الأساسي كان محاولة في هذا الاتجاه ولكن تخلى عنه لتكلفته وعدم معوليته unreliability والبديل عن ذلك هو توقيت المنعكس reflex timing الذي يشير إلى أن سرعة المنعكسات الوترية tendon reflexes خاصة في الطور الارتخائي relaxation phase مرتبطة بمستوى هرمونات الدرقية أي أن المنعكسات سريعة في حالات فرط الدرقية وبطيئة في حالات قصور الدرقية ويمكن تسجيل نفضة الكاحل ankle jerk (شكل ٦ ـ ٢) ولكن الطريقة المتبعة ليست دقيقة .



شكل ٦ ـ ٢
التسجيل المثالي للتصوير الضوئي لحركات القدم عند احداث منعكس العرقوب . التوقيت بالثواني يبدأ من لحظة ارتطام مطرقة الوتر إلى نصف الارتخاء .

الضدات الذاتية الدرقية

Thyroid autoantibodies

أكثر هذه الاختبارات رواجاً تلك التي تكشف عن ضدات الجسيمات الصغرى microsomal وضدات الغلوبيولين الدرقي . يجب إجراء كلا الاختبارين لأن الترابط بينها ضعيف والنتيجة الايجابية لأي منها مفيدة . ترصد النتائج في شكل عيار تخفيف dilution titre . التفاعل الايجابي بمعدل ١ / ٥٠٠٠ تقريباً يعتبر عياراً متوسطاً . وما فوق ذلك يعتبر عياراً عالياً . هذه الحدود عشوائية ولكنها مفيدة عملياً .

في الغالبية العظمى من الأصحاء لا يمكن الكشف عن وجود هذه الضدات ولكن العيارات المتدنية تصبح شائعة بعد منتصف العمر . أحد الضدات يظهر في جميع المرضى المصابين بالدراق اللمفي الغداني (lymphadenoid) ـ تقريباً ـ خاصة ضدات الجسيمات الصغرى ويظهر كلا الضدين في أغلب المرضى وبمعايير عالية . في أمراض الدرقية الأخرى نجد الضدات بتواتر منخفض وعيارات متدنية . كما نجد الضدات في أغلب المرضى الذين يعانون من قصور الدرقية بدون دراق ونجدها في المرضى الذين يعانون من دراق منتشر مصحوب بفرط الدرقية .

إن قياس الضدات الذاتية مفيد في تشخيص الدراق اللمفي الغداني ولكن من العسير أن نحدد دور الضدات الذاتية في التعامل مع الأمراض الدرقية عامة .

الغلوبيولينات المناعية المنشطة للدرقية

Thyroid Stimulating Immunoglobulins

هذه الغلوبيولينات تتفاعل مع وتنبه مستقبلات التيروتروفين (على سطح الخلية) ويشمل هذا التعبير المواد التي كانت توصف سابقاً بمنبه الدرقية ذي المفعول طويل الأمد (LATS) والمنشط الصائن الخاص بالدرقية LATS) (Protector . إن تحليل هذه المواد ليس متوفراً وجدواها في الممارسات السريرية غير

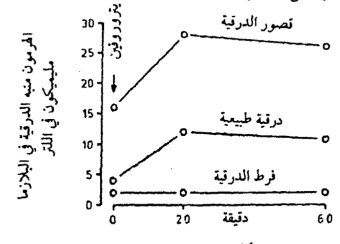
مؤكـدة. ودورها في أمـراض pathogenesis فـرط الـدرقيـة سيتم نقـاشـه في صفحة .

الاختبارات الدينمية

أصبح توظيف الاختبارات القديمة مثل تنبيه التيروتـروفين وكبت الـت ٣ وشحن اليود نادراً ولكن الهرمون المطلق للتيروتروبين TRH مفيد.

اختبار الهورمون المطلق للتيروتروبين TRH test

يحقن الهورمون الاصطناعي المطلق للتيروتـروبين في الـوريد ببطء بمعـدل ٢٠٠ ميكروجرام للشخص البالغ. ويقاس مقدار التـيروتروبـين في البلازمـا قبل الحقن وبعد ٢٠ و ٦٠ دقيقة بعد الحقن. تزول استجابة الـتروتروبـين في حالات فرط الدرقية وفي أغلب المرضى سويى الدرقية euthyroid الذين يعانون من مـرض العين الدرقي فلا يرتفع معدل التيروتروبين. أما في حالات قصور الـدرقية نجـد أن الاستجابة مبالغ فيها (شكل ٦ ـ ٣).



شكل ٦ ـ ٣

الاستجابة المثالية للهرمون منبه الدرقية في البلازمـا بعد حقن ٢٠٠ ميكـروجرام من الهـرمون مطلق التيروتربين وريديا.

أمراض الدرقية

باستثناء السكري والعقم فإن مرض الدرقية بلاشك أكثر أنواع الأمراض الصماوية حدوثاً ويبدو أن هنالك عاملاً وراثياً. فحوالي ٥٠٪ من المرضى يؤكدون وجود المرض الدرقي في أسرهم أيا كان نوعه. إن أمراض الدرقية أكثر شيوعاً بين النساء مقارنة بالرجال بنسبة ٤ : ١ لفرط الدرقية و ١٠ ـ ١ لقصور الدرقية. الأمراض الدرقية تصيب كل الأعمار مع تكاثر فرط الدرقية في سن البلوغ وقصور الدرقية في الشيخوخة.

الدراق Goitre

الدراق (تضخم الغدة الدرقية) لا يعني بالضرورة اعتلالاً في وظيفة الدرقية وعدمه لا يعني عدم اعتلال وظيفة الدرقية.

فحص الغدة الدرقية

إن حجم الغدة الظاهر يعتمد على طول وشكل عنق المريض وعلى مدى بدانته إذا ما نظر إليها نظرة عابرة ولكن الفحص الدقيق للغدة من الأمام أثناء البلع يعطي انطباعاً صحيحاً عن حجمها. ويجب جس palpation الغدة من أمام ومن خلف المريض والجس الخلفي عادة ما يكون أكثر توضيحاً. توضع اليدان حول العنق من الخلف ويكون إبهاما اليدين خلف العنق وتلتقي أنامل الأصابع أمام العنق فوق الحنجرة. يتم تحديد البرزخ أولا ثم الفصين الجانبيين ويطلب من المريض أن يبلع مع قليل من الماء إذا كان ضرورياً، ويتم البلع أثناء جس الغدة. لابد وأن تتحرك الغدة مع الحنجرة أثناء البلع وهذا يساعد على التفريق بين الغدة وأي أجزاء أخرى. عندما تكون العضلات القصية الخشائية ضخمة يصعب تلمس الفصين الجانبيين وقد يكون مفيداً ضغط الابهام وأنامل الأصابع على جانبي العضلة.

يجب ملاحظة حجم وشكل ووضع الغدة، ويجب تحديد لزوجتها وتناسقها

وحركتها وارتباطها بالأجزاء المتعلقة بها. كما يجب تحديد حافتها السفلى للتأكد من عدم امتدادها خلف القص ويمكن سماع نفخة انقباضية systolic murmur أو مستمرة على الدراق. وجودها يشير إلى ازدياد جريان الدم واحتمال فرط الدرقية. يمكن التمييز بين اللغط bruit المنقول من العصيدة السباتية carotid atheroma والمنقول من الصمام الأورتي بعد تحديد موضعه.

استقصاءات أخرى للدراق

صور الأشعة العادية ستكشف عن أي امتداد للغدة خلف القص أو عن وجود ضغط رغامي ويمكن تحديد نوع الدراق صلباً أو كيسياً بواسطة الجهاز فائق الصوت ultrasound. كما يتحدد موضع نشاطه بالتفرس النظائري وقد يظهر تنظير الحنجرة شلل الحبال الصوتية. ترشف الكيسات لفحص الخلايا أملاً في تفادي العمليات الجراحية. في بعض المراكز العلاجية تؤخذ الخزعة من الدرقية بالإبرة فإذا أثبت الفحص أنها حميدة لا تجري العملية الجراحية. البعض الآخر يعتبر أن نسجية الدرقية متفاوتة مما يبطل التعويل على هذا الأسلوب الاستقصائي.

أنواع الدراق

الدراق الفيزيولوجي

الغدة قابلة للتضخم أثناء فترة البلوغ وأثناء الحمل وفي بعض الأحيان يكون التضخم كافياً لإثارة قلق المريض بالرغم من أن الدراق في هذه الحالة عادة ما يكون متوسط الحجم فقط وهو رقيق وناعم ومتناسق، ولا يحتاج إلى علاج شريطة أن يكون المريض سوي الدرقية وعادة ما تعود الغدة إلى حجمها الطبيعي.

الدراق البسيط Simple goitre

في بعض الأحيان يدعى الدراق البسيط بالدراق الفرادي أو المنتشر أو

الغرواني sporadic, diffuse or colloid goitre التضخم المتوازن الخفيف أو المتوسط عادي خاصة عند النساء. فالمرضى في هذه الحالات سويو الدرقية ولا يعانون من نقص في اليود. ويدوم الدراق لسنين كثيرة وقد يصبح عديد العقيدات multinodular والانذار في هذه الحالات مبهم prognosis is uncertain. ومن غير المحتمل تحول الدراق إلى أورام ولكنه قد يتطور إلى فرط الدرقية. سببيات الدراق البسيط غير معروفة. قد ينصح بالعلاج بالتيروكسين في بعض الأحيان ولكن يبدو أنه غير فعال. واللجوء إلى عملية جراحية قد يكون ضرورياً إذا أصبح الدراق ضخماً.

نقص اليود

في بعض الأماكن البعيدة عن البحر تقل كمية اليود في الأرض لدرجة حدوث نقص اليود في مجموعات منفصلة تأكل الغذاء الذي ينتج محلياً. عندما تقل كمية اليود اليومية في الطعام عن ٤٠٠ مليمول (٥٠ ميكروجرام) فإن الدراق التعويضي يظهر في نسبة هائلة من السكان وقد يصير الدراق عديد العقيدات مستقبلاً. وفي بعض الأماكن قد نجد عاملاً وراثياً. فهؤلاء الأشخاص سويو الدرقية ولكن قد يعاني أطفالهم من الفدامة cretinism. إن إضافة اليود للغذاء فعال ولكنه قد يزيد من حدوث فرط الدرقية. ليست هنالك معلومات بيئية حديثة ولكن ربما لا نجد الدراق الناتج عن نقص اليود في المملكة المتحدة حالياً ولا يضاف اليوديد إلى ملح الطعام في هذه البلدان.

الدراق الأنسمامي الدرقي Thyrotoxic Goitre

انظر بعده تحت فرط الدرقية ص ١١٨.

عيوب الأنزيمات Enzyme defects

هنالك عدة عيوب كيميحيوية في الدرقية محددة وراثياً ولكنها نادرة. جميعها تسبب عيوباً في صنع الهرمون (dyshormonogenesis). هنالك دراق وقصور في الدرقية منذ الولادة أو يتطوران أثناء الطفولة. العيوب الكيميحيوية تتضمن:

ـ عيب في اصطياد اليوديد (نادر جداً).
ـ عيب في ربط اليوديد.
ـ عيب في ربط اليوديد مع صمم عصبي خلقي (متلازمة بندرد Pendred's syndrome.
ـ وجود بروتين غير طبيعي في الدورة الدموية يحتوي على اليود.

الأورام

أورام حميدة

أكثر أورام الدرقية شيوعاً هي الورم الغدي الحميد benign adenoma الذي ربما يكون كيسياً. وقد تكون الأورام منفردة أو متعددة single or multiple وقد تنشأ في غدة كانت طبيعية أو في أخرى متضخمة والسببيات غير معروفة. قد تنقسم الأورام إلى عدة أنواع نسجياً ولكن سريرياً يمكن التعرف على نوعين، نوع «ساخن» hot أي نشط ونوع بارد cold ويمكن التمييز بينهما فقط بواسطة التفرس النظائري المشع لمعرفة إمكانية تركيز النظير في الغدوم فإذا تحقق ذلك يكون قد أفلت نشاط الدرقية من التحكم الفيزيولوجي مؤدياً إلى فرط الدرقية. وارتفاع هرمون الدرقية في الدم يكبت إفراز التيروتروبين لذا يصبح باقي الغدة ساكناً. أما في حالة الغدوم «البارد» يستمر باقي الدرقية في نشاطه الطبيعي. أن تحول الأورام الغدومية الساخنة إلى أورام خبيثة نادر جداً ولكن هنالك جدل حول مدى تحول الغدومات الباردة إلى أورام خبيثة. بناء على المظهر النسجي وردت معدلات مختلفة ولكن الانطباع الاكلينيكي أن التحول إلى ورم خبيث نادر جداً. الغدومات الكيسية عامة حميدة ولكن للأسف قد تكون خبيثة.

العلاج

جرت العادة أن يزال الغدوم البارد لتفادي مخاطر الخباثة ـ مهما كان احتمالها بعيداً ـ خاصة إذا كان متضخماً أو إذا بدرت عليه ملامح مريبة. الغدوم الصغير

طويل الأمد والذي لا تصحبه أعراض يمكن علاجه تحفظياً خاصة في حالة المرضى كبار السن. أما إذا كان نمو الغدوم سريعاً أو إذا ظهرت عليه أي خصائص تشير إلى أنه خبيث يجب إزالته. عموماً يجب إزالة أي غدوم بارد نظراً للاحتمال البعيد أنه قد يصبح خبيثاً. يقال أنه إذا كان الغدوم متعدداً multiple فالخباثة بعيدة الاحتمال ولكن نسجياً جميعها متعددة وإن لم يتضح ذلك إكلينيكياً. يفضل إزالة الغدوم المتعدد كبير الحجم إما لأسباب تجميلية أو لأنه قد يضغط على الأجزاء المجاورة. أما العقيدة الوحيدة الساخنة المسببة لفرط الدرقية يمكن إزالتها ولكن قد تعالج تطبيبياً بالأساليب المعتادة إذا وجدت موانع لإجراء العملية الجراحية.

أورام خبيثة

سرطان الدرقية الأولي غير مألوف وقد يتسبب في أقل من ٥٠, ٠٪ من جميع حالات الموت من السرطان. لكن الأورام الثانوية ليست نادرة وتكتشف عادة عند الفحص الروتيني للجثة autopsy. كل الأورام الدرقية الخبيثة أورام سرطانية تقريباً.

الظواهر السريرية

التشخيص المبدئي يعتمد على الفحص الجسدي. ملامح الدراق التي تثير الشك في أنه خبيث هي:

شلل الحبال الصوتية.

إلتصاقه بالأنسجة المحيطة به.

النمو السريع في حجمه.

صلابته.

أعراض الضغط على الأجزاء المجاورة.

ثباته Immobility.

كل هذه الظواهر قد تكون خادعة. ولكن الظاهرتين الأوليين يمكن التعول عليهما كثيراً.

تصنف سراطانات الدرقية بأنها حلمية أو جريبية أو كشمية أو نخاعية:

الحلمية: Papillary

هذا هو النوع السائد، ويحدث في الطفولة ومقتبل العمر ويمتد إلى الغدد اللمفاوية المجاورة regional ولكن استئصاله سهل وانذاره جيد.

الجريبية Follicular

نسبة حدوثها يأتي بعد الحلمية وتظهر في سن متأخرة وقد تنتقل بواسطة الدم. بعد إجراء العملية الجراحية والكبت بالـ ت ٤ يصبح انذارها معقولاً.

الكشمية Anaplastic

هو أقل سرطانات الدرقية انتشاراً ويظهر عادة عند كبار السن وهو ورم خبيث للغاية وتستحيل إزالته جراحياً وانذاره سيء.

النخاعية Medullary

هذا هو أكثر أنواع سرطانات الدرقية ندرة ويظهر عند البالغين الصغار. ويفرز الورم هرمون الكلسيتونين وغيره من الهرمونات الأخرى. المعدل العالي للكلسيتونين في الدم هو المؤشر الحقيقي للورم ولكن لا يسبب تغيرات في كلسيوم البلازما. قد يكون الورم عائلياً ومرتبطاً بأورام صماوية أخرى. وانذاره معقول.

العلاج

يتضمن العلاج إزالة الورم جراحياً إذا أمكن ذلك ويصحب الجراحة المداواة بالأشعة فسرطانات الدرقية جيدة التميز نسبياً relatively well-differentiated وقد تكون لها القدرة على مص اليود وهذا مفيد في العلاج

باستعمال جرعات كبيرة من اليود المشع. تباعاً لذلك يعطي التيروكسين بجرعة كافية لكبت تيروتروبين البلازما لمعدلات ضئيلة للغاية ويستمر هذا العلاج لزمن غير محدد للوقاية من الرجعة recurrence.

التهاب

- **التهاب الدرقية المناعي (داء هاشيموتو، الدراق الغداني اللمفي)**

(Hashimoto's disease, Lymphadenoid goitre)

الملامح السريرية Clinical Features

التهاب الدرقية المناعي الذاتي يظهر في منتصف العمر في شكل دراق يتضخم تدريجياً وهو صلب متوسط الحجم وتصبح الغدة متناظرة ومؤلمة وموجعة عند اللمس والمريض سوي الدرقية وفي بعض الحالات النادرة قاصر الدرقية أو فارط الدرقية. وقد تثير طبيعة الدراق الشبهة في أنه خبيث. ينكمش الدراق إن لم يتم علاجه ثم تظهر بوادر قصور الدرقية.

المرضيات Pathology

النسجيات histologyمتنوعة ولكنها تشتمل على ارتشاح لمفاوي منتشر -dif fuse lymphocytic infiltration وقفل الجريبات الدرقية والتليف. بعض الخلايا الظهارية epithelial كبيرة الحجم وبها تغييرات حمضية oxyphilic في الهيولي cytoplasm (خلايا اسكانزي) وقد أجريت بعض المحاولات للتمييز بين الأنواع المختلفة.

التشخيص

التشخيص النهائي يعتمد على الفحص النسجي، فلا مناص من الحصول على خزعة من الدرقية. في أغلب الأحيان تظهر أضداد الدرقية وبمعيار مرتفع. وجود هذه أضداد العالية في الدم مع الملامح السريرية المميزة يساعد على الوصول إلى التشخيص الافتراضي. إن قبط النظائر قد يكون عالياً أو طبيعياً أو

منخفضاً. في عديد من المرضى يؤدي تناول التيوسيانات thiocyanate إلى تفريغ بعض اليود المشع من داخل الغدة بعد أن تم امتصاصه.

العلاج

إذا كانت الغدة ضخمة الحجم قد يكون من الضروري استئصالها. ولكن نتبة للتاريخ الطبيعي للمرض يستحسن عدم الإقدام على هذا الإجراء كلما تسنى ذلك.. قد يساعد العلاج بالتيروكسين في الإسراع بانكماش الغدة كما أنه يصبح ضروزياً في حالة قصور الدرقية. أما فرط الدرقية فخير علاج له هو الكاربيمازول.

التهاب الدرقية الحبيبومي شبه الحاد Subacute granulomatous thyroiditis

(داء دي كيرفيان de Quervians disease)

هذا داء غير مألوف ومن المحتمل أن يكون سببه التهاب فيروسي. تصبح الغدة مؤلمة وموجعة عند اللمس ومتورمة وهنالك بعض الأعراض المجموعية systemic الخفيفة ولكن دون تغيير في وظيفة الدرقية. ولا توجد أضداد للدرقية، كما أن المرض ينتهي تلقائياً غير أن العلاج بالكورتيكويدات قد يخفف الألم.

التهاب الدرقية الليفي Fibrous Thyroiditis (داء ريديل Riedel's disease)

هذا داء نادر جداً ومسبباته غير معروفة وهو يؤدي إلى تليف شديد في الغدة يسبب أعراض ضغط على الأجزاء المجاورة. صلابة الغدة توحي بالخباثة ولكنه داء حميد.

التهاب الدرقية المقيح Pyogenic thyroiditis

قد يكون نتيجة لخمج يسببه أي مكروب مقيح ولكن مضاعفاته نادرة حتى في حالة الانتان الدموي septicaemia الشديد.

فرط الدرقية

هي الحالة التي يزداد فيها مفعول هرمونات الدرقية على الأنسجة. درجاتها الخفيفة لا تتعدى أن تكون إنحرافاً عن الحالات الطبيعية. في مثل هذه الحالات يصبح الخط الفاصل بين الدرقية السوية وفرط الدرقية خطاً وهمياً. أما في الحالات الصارمة فمن المؤكد ظهور الملامح المرضية المميزة وليس هنالك سبب وجيه لاستعمال تعبير «انسمام درقي» ليعني أي شيء آخر غير «فرط الدرقية». يمكن أن نطلق التعبير «داء غريفز Graves' disease» على فرط الدرقية المصحوب بدراق منتشر خاصة إذا تزامل معه داء العين الدرقي.

الملامح السريرية

الملامح واضحة في بعض المرضى الذين يعانون من فرط الدرقية لدرجة الوصول إلى التشخيص بلمحة من البصر ولكن هنالك أشكال عديدة ومتنوعة وقد يكون الداء خفياً cryptic. كما أن تأثير نفس الدرجة من الزيادة الكيميحيوية في نشاط الدرقية على الأجهزة المختلفة يختلف من مريض لمريض آخر بدرجة تدعو إلى الدهشة.

الأعراض

قد تكون بداية المرض على مدى عدة أسابيع أو قد تكون خاتلة insidious وأبرز الأعراض هي العصبية، العرق، الخفقان، والفتور ونقصان الوزن بالرغم من جودة الشهية.

ومن الأعراض الأخرى عدم تحمل الحرارة والرعاش والأرق والإسهال وصعوبة التنفس. وقد يلاحظ المريض تغييرات في العين وورم في العنق. يشكو المرضى كبار السن بشكل خاص من الإنهاك وأعراض اعتلال القلب والدورة الدموية.

الصورة السريرية الكاملة لفرط الدرقية لافتة للنظر فالمريض نحيف، مفرط في اليقظة، قلق. حركاته سريعة ومندفعة، والعيون مفتوحة وواسعة (مما يسمى ببريق الانسهام الدرقي) والعنق ممتلئة والجلد ذو ملمس ناعم ومحمر ودافىء ومغطى بالعرق والنبض سريع وضغط النبض مرتفع pulse pressure. ومع ذلك فالملامح متشعبة. ومن الصعب أن نشكل صورة سريرية يمكن الاعتماد عليها في كل الأحوال. وتوجد حالات شاذة عديدة، فمثلا قد تزداد الشهية لدرجة أن وزن الجسم يبقى كما هو أو قد يزداد أيضاً. قد لا تكون هناك تغييرات في العين خاصة عند كبار السن وقد تكون التغييرات في الحالة العقلية متطورة لدرجة أنها قد تؤدي إلى الذهان psychosis مما يحتم على الطبيب إدخال المريض في المستشفى العقلي. وقد يكون الإسهال شديدا لدرجة أنه يكون الملمح الأساسي مما قد يوحي بالتهاب القولون، ويمكن لمس الطوحال ولكن بصعوبة.

العنق: بعض التضخم في الدرقية موجود في كل الحالات تقريباً وبعضهم يقول أنه موجود دائماً. والفرق بين الاثنين يعتمد على تعريف الحد الأعلى لحجم الدرقية. وبالتأكيد فإن التضخم عند كبار السن قد يكون ضئيلاً جداً. التضخم المميز هو أن يكون تضخما عاماً متناظراً وفي حالات كثيرة تكون الغدة عقيدية modular تحتوي على غدوم (ورم غدومي adenoma) كما أن وجود لغط bruit على الغدة دليل يؤكد فرط الدرقية.

الجهاز العصبي: بعض المرضى يبدون رغبتهم في زيادة نشاطهم ولكن الآخرين يشكون من ضعف معين في بعض العضلات. وقد يكون هنالك اعتلال عضلي داني proximal myopathy وضمور wasting خاصة في حزام الكتف shoulder girdle وعادة ما يلاحظ الرعاش الدقيق fine tremor في الأيدي الممدودة وقد يكون الرعاش كبيرا gross ومعوقاً disabling. وقد يعاني المريض من الكنع athetosis وتصبح المنعكسات الوترية رشيقة وسريعة حتى بعد صدمة خفيفة وتميل سرعة حركة العضلات إلى الازدياد.

الجهاز القلبي الوعائي: قد تصل سرعة النبض إلى ١٢٠ في الدقيقة إذا كان المريض جالساً وقد ترتفع إلى أعلى من ذلك كما أن النبض أثناء النوم مرتفع عادة. وتصبح ضربات القلب apex beat قوية لتحافظ على الدورة الدموية المفرطة في الدينامية وقد تسمع نفخة انقباضية نتيجة لزيادة سرعة جريان الدم. وإن لم يحدث هبوط في القلب يبقى حجم القلب طبيعياً بالفحص السريري وبالأشعة وبتخطيط كهربائية القلب Electrocardiography.

في بعض الأحيان خاصة عند كبار السن قد تحدث تغييرات خطيرة أهمها الرجفان الأذيني auricular fibrillation. وهو نفس الرجفان من كل نواحيه كالذي ينتج عن أسباب أخرى. غير أنه قد يعود إلى النظم الجيبي Sinus rhythm إذا تم التحكم على الدرقية وقد يحدث قصور القلب الاحتقاني الذي ربما يكون الملمح الوحيد لفرط الدرقية فيسبب ارتباكاً شديداً في التشخيص. ومن المحتمل أن يكون السبب في زيادة حدوث التغييرات القلبية الوعائية عند كبار السن مرض القلب الاقفاري ischaemic heart disease الذي يتزامن مع فرط الدرقية.

انسمام درقي ت ٣ T3 Thyroloxicosis: يطلق هذا التعبير على النسبة الضئيلة من المرضى (٢٪؟) الذين يعانون من فرط الدرقية بالرغم من وجود معدل طبيعي للـ ت ٤ في البلازما مع ارتفاع معدل الـ ت ٣. من الضروري أن نؤكد هنا أن الملامح السريرية العامة لا تتغير سواء كان السبب فرطاً في هرمون ت ٣ أو ت ٤ وتنصب أهمية هذه الحالة على تفسير نتائج الاختبارات.

العاصفة الدرقية Thyroid storm (ندبة انسمام الدرقية Thyrotoxic crisis): هذه الحالة النادرة تعني الاستفحال الفادح المفاجىء لفرط الدرقية الصارم gross exacerbation of severe hyperthyroidism فيصبح المريض قلقاً ثم يصبح مسبوتاً جزئياً semicomatose وترتفع سرعة النبض إلى ١٥٠ ـ ٢٠٠ في الدقيقة وترتفع حرارة الجسم إلى ٣٩ درجة مئوية أو أكثر. يلي ذلك قصور القلب والموت. فالعلاج السريع يصبح إلزاميا وملحاً. إن العاصفة الدرقية تحدث عادة عند المرضى المهملين وهم يعانون من مرض واضح أو بعد الإزالة الجزئية للدرقية

دون التأكد من أن الدرقية أصبحت سوية قبل إجراء الجراحة ويحتمل أن يكون السبب في ذلك هو تسرب كمية أخرى من هرمون الدرقية إلى الدم. لذا فإن الإصابة بالعاصفة الدرقية تمثل قصوراً في العلاج.

المرضيات

إن نسجيات الغدة الدرقية في حالة فرط الدرقية متغيرة فالعنيبات acini تحتوي على كمية قليلة من المادة الغروانية colloid والخلايا الظهارية epithelial طويلة ومتزاحمة. وتزداد الوعائية vascularity مع ارتشاح لمفاوي lymphocytic infiltration وقد يظهر تكاثر في الأنسجة الليفية. إذا وجد غدوم نشط مفرط في النشاط قد تتخذ نسجيته أيا من الأنماط المختلفة ولكن ما تبقى من الغدة يكون عاطلاً.

السببيات

كثير من الشكوك مازالت تحوم حول سببيات فرط الدرقية ولكن حدوثه يعني أن افراز الهرمون أصبح لا يعتمد على التيروتروبين. إن كان هناك التهاب في الغدة فبديهي أن يحدث تكسر نسيجي وبالتالي انطلاق الهرمون من الدرقية. في حالة الغدوم تكون الأنسجة غير مكتملة كيميحيويا بمعنى أن الغدة تصنع الهرمون ولكن التحكم الطبيعي منقوص. في النوع السائد من فرط الدرقية أي داء غريفز حيث الفرط النسيجي الغدي منتشر من المحتمل وجود عامل ما ينشط الأنسجة. ويحتمل أن تحتوي بلازما جميع المرضى الذين يعانون من داء غريفز على «الغلوبيولين المناعي المنشط للدرقية TSI» (انظر قبله). العوامل التي تتحكم في صنع الـ TSI غير معروفة ولكن في حالات داء غريفز التي لم يتم علاجها يصبح الجهاز مستديماً ذاتياً بدليل أنه في ٥٠٪ من مرضى غريفز الذين يعالجون بالعقاقير المضادة للدرقية لايزال الـ TSI متواجداً في البلازما. أما في الذين أجريت لهم عملية الاستئصال الجزئي للدرقية ينخفض المعدل إلى ١٥٪.

في كثير من المرضى يظهر التقصي في تاريخ العائلة وجود أمراض درقية بين

أفرادها أو وجود اضطرابات المناعة الذاتية كفقر الدم الوبيل. إن تنميط هـ ل ـ أ HL-A typing يظهر زيادة في انتشار مواضع أ ١، ب ٨. در ٣، دو ٣ A1, BS, DR3, DW3. أما العنصر الجيني للسببيات قد يحدث عن طريق القابلية الموروثة لإنتاج TSI.

العوامل البيئية

إن العامل الوحيد الذي يسبب فرط الدرقية هو إضافة اليود في المناطق التي تعاني من نقص اليود ولكن هذا التأثير ضعيف. هنالك شعور بأن فرط الدرقية قد ينجم من الانفعالات النفسية أو الاجهاد العضلي المفرط ولكنه شعور بلا دليل.

العقار الوحيد الذي يؤدي إلى فرط الدرقية هو الأميودارون الذي يحتوي على اليود وهو عقار مضاد لاضطرابات نظم القلب. عموماً يرتفع معدل ت ٤ في بلازما المرضى الذين يعالجون بالأميودارون ويصبح ٢٪ منهم مفرطي الدرقية ونسبة مساوية لهم يصبحون قاصري الدرقية.

التشخيص

يمكن الوصول إلى تشخيص سريري سليم فيها لا يقل عن ٨٠٪ من حالات فرط الدرقية ولكن من الصعب القول كيف يمكن الوصول إلى ذلك. أجريت محاولات لوضع مؤشرات تشخيصية diagnostic indices بالجمع الحسابي لكل النقاط التي تسجل لملامح فرط الدرقية ولكن هذا الأسلوب لم يكلل بالنجاح ولم يتم تبني أي من هذه المجاميع التشخيصية. وأفضل مرشد للتشخيص السليم يكمن في تاريخ المرض والمنظر العام للمريض وسلوكه وعنقه وعينيه والجهاز القلبي الوعائي. ومن الضروري أن يشمل ذلك اختباراً كميحيوياً واحداً على الأقل وأفضل الاختبارات المتاحة هي ت ٤ أو ت ٣ البلازما. ويفضل أن يصحبه إجراء تعديل على الارتباط البروتيني protein binding وإذا تعذر ذلك ربما يكون اختبار الهرمون المطلق للتيروتروفين اختبارا مساعداً. من المفيد في الحالات

الحدية borderline cases أن يخضع المريض إلى فترة مراقبة ثم إعادة الاختبار ولا ضرر من عدم الوصول إلى التشخيص الفوري.

المشاكل

إن التمييز بين حالات القلق وفرط الدرقية قد يكون صعباً لأن كلتا الحالتين متشابهتان في كثير من الملامح ويجب الاعتماد على الاختبارات الكيميحيوية. إن فرط الدرقية عند كبار السن قد يكون خبيثاً ويظهر في شكل رجفان أذيني auricular fibrillation أو قصور القلب المحتقن congestive cardiac failure مع بعض العلامات الأخرى ونادراً ما يظهر في شكل انطواء وخمول. ربما يكون بعض مرضى الذهان psychotic patients خاصة هؤلاء الذين يعانون من الهياج والرعاش من مفرطي الدرقية. إن معدلات هرمون الدرقية تكون مرتفعة أثناء الحمل وعند النساء اللاتي يتعاطين الايستروجين لذا يجب تعديل نتائج الاختبارات حسب تغيرات البروتينات الرابطة binding.

قد تتغير مقاييس ت ٤ بتناول العقاقير وعند تحليل نتائج اختبارات وظيفة الدرقية يؤخذ كل مريض على حدة خاصة فيما يتعلق بالمداواة وأمراض الدرقية الماضية وعلاجها. فإذاوجد تعارض بين الملامح السريرية ونتائج قياس الـ ت ٤ يجب أن يوضع في الاعتبار التغييرات التي قد تطرأ على نسبة ت ٣/ ت ٤ والتي وردت في ص ١٠٥.

العلاج

إن علاج فرط الدرقية مرض نوعاً ما. وهنالك أربعة طرق رئيسية تتبع جميعها في أغلب الحالات.

العلاج العرضي Symptomatic treatment

استعمال عقاقير احصار البيتا ادرينالية b-adrenergic blocking يؤدي إلى تحكم سريع لبعض أعراض فرط الدرقية المزعجة كالخفقان والعرق والرعاش. ولكن هذه العقاقير لا تؤثر كثيراً على وظيفة الدرقية لذا يجب ألا تستعمل لفترة

طويلة ولا تستعمل في غياب الأعراض المذكورة أعلاه كما أن المهدئات الخفيفة مفيدة في هذه الحالات.

اليود

تناول اليود لا يؤثر على الشخص الطبيعي ولكن في حالة فرط الدرقية فإنه يكبت إفراز الهرمون وهذا المفعول عابر وغير كامل فإن اليود ليس له مكان في العلاج طويل المدى وهو مفيد في تحضير المريض قبل إجراء العملية الجراحية (انظر بعده). يعطى العلاج بالفم في شكل محلول اليود المائي (يود لوغول Lugol's iodine) بمقدار ٠,٥ مليلتر (٦٥ مليجرام) يود يومياً.

التيوناميدات Thionamides

هذه هي المجموعة الرئيسية من العقاقير التي تستعمل في علاج فرط الدرقية. التايوراسيلات thiouracils التي كانت تستعمل من قبل استبدلت بالكاربيمازول carbimazole في كثير من الحالات في المملكة المتحدة، غير أن بعض البلدان الأخرى تستعمل الميثيمازول مستقلب الكاربيمازول. التيوناميدات تعمل على كبت عدة مراحل من مراحل تركيب هرمونات الدرقية. تأثيراتها الجانبية نادرة ولكنها قد تكون صارمة. فاضطرابات المعدة يمكن التغلب عليها بالتحول إلى بروبيل تيوراسيل. وقد يحدث طفح من الحساسية للعقار ولكن أخطر من ذلك ندرة المحببات agranulocylosis التي قد تؤثر على المريض في الأسابيع الأولى من العلاج. هذه المضاعفات تحساس ذاتي idiosyncrasy لا يمكن التنبؤ به ويحدث دون انذار مسبق ربما في أقل من ١٪ من المرضى. إن تعداد الكرويات البيضاء الروتيني لا يفيد كثيراً ويجب تفاديه. أهم من ذلك هو تحذير المريض أن يلجأ إلى الطبيب فور شعوره بالتهاب الحلق أو الحمى أو الفتور.

بيركلورات البوتاسيوم لها مفعول مضاد للدرقية لأنه يحصر اصطياد اليوديد. وهو بديل مفيد عند حدوث تفاعلات شديدة مع استعمال التيوناميدات بالرغم من أنه يحمل نفس الأخطار.

العلاج بالكاربيمازول: قيل في الماضي أن تحقيق أفضل النتائج يتطلب تناول العقار ٣ مرات يومياً. قد يكون هذا القول باطلاً ولكن مازالت المشكلة قائمة دون حل. لذا نجد أن العديد من الأساليب تتبع حالياً. تقدر الجرعة الأولى من الكاربيمازول بثلاثين أو خمسة وأربعين مليجراماً يومياً تعطى كجرعة واحدة أو جرعات متعددة بالفم. وقد لا تكفي هذه الكمية. تأثيرها بطيء وقد تمضي ٣ ـ ٤ أسابيع قبل أن يصبح المريض سوي الدرقية. بعد ذلك يمكن تخفيض الجرعة تدريجياً ولكن من الصعب تحديد الجرعة الأمثل. فأغلب المرضى يحتاجون إلى جرعة إبقائية مقدارها ١٠ ـ ١٥ مليجراماً يومياً بينما يحتاج البعض الآخر إلى ما لا يزيد عن ٥ مليجرامات فقط.

ويمكن الحكم على فاعلية هذا العلاج بمدى تفريجه للأعراض التي يعاني منها المريض وعودة المريض إلى وزنه الطبيعي. للاختبارات الكيميحيوية استعمال محدود. الارتفاع المستمر لـ ت ٤ يشير إلى أن الكبت غير كاف. ولكن العلاج المرضي يواكبه انخفاض في معدل ت ٤. فإن كانت الاستجابة للعلاج ايجابية يتقلص حجم الدرقية بمرور الزمن ولكن لا يكون الوضع هكذا في كل الحالات. يجب الاستمرار في العلاج لوقت طويل بعد أن يصبح المريض سوي الدرقية ولكن من الصعب تحديد هذه المدة. في الماضي كان يوصي باستمرار العلاج لفترة تتراوح بين ١٨ إلى ٢٤ شهراً ولكن الأطباء الآن يعتقدون أن فترة ٦ أشهر قد تكون كافية. بعد انتهاء العلاج بالكاربيمازول يبقى ٥٠٪ من المرضى في هدأة وينتكس الباقون. لذا يجب اتخاذ القرار المناسب حول الأسلوب الذي يجب اتباعه مستقبلاً في علاج مثل هذه الحالات التي قد تحتاج إلى اليود المشع أو الجراحة. بالرغم من كل المحاولات لم يتم التوصل إلى اختبار مرض يمكننا من التكهن ـ ومنذ البداية ـ بالمرضى الذين سينتكسون عند ايقاف العلاج.

اليود المشع

بما أن الأنسجة الدرقية تتصيد وتحتفظ باليود فإن الاعطال الاشعاعي للغدة يمكن تحقيقه بواسطة جرعة من اليود المشع الذي يسبب أضراراً طفيفة للأنسجة

الأخرى ولا يعتقد أن العلاج باليود المشع يحمل تحت طياته مخاطر التسرطن للدرقية أو غيرها. بعد التعديلات الأخيرة التي طرأت على الارشادات السابقة أصبح العلاج باليود لا يختصر على عمر معين. يعطى اليود المشع ١٣١ فموياً في شكل يوديد ذواب في الماء وخال من أي حامل كشراب أو في محفظة.

إن العلاج السابق باليود يجعل اليود المشع غير مجد لأنه يمنع التقاطه كما يجب التوقف عن تناول التيوتاميدات لمدة يومين على الأقل قبل تناول اليود المشع لأنها أيضاً تمنع الغدة من التقاط اليود. للوقاية من تشعيع الجنين المبكر يجب التأكد من أن الأنثى غير حبلى ويجب نصحها بأن تلتزم باحتياطات صارمة ضد الحمل قد تمتد لعدة أشهر. الاختيار المفضل هو تناول بروفيرا المدخر depo-provera.

جرت العادة أن تكيف جرعة اليود المشع لتلائم حجم الغدة وسرعة التقاطها لليود ولكن هذا الإجراء لا يغير النتيجة النهائية لذا لجأت أغلب العيادات التخصصية إلى الجرعة الثابتة. الجرعة المناسبة للمرضى الذين يعانون من دراق متناظر بدون مضاعفات قلبية وعائية هي ٢٠٠ MBq (٥ مليكيوري) من اليود المشع. في حالة الغدومات السمية أو إذا أصيب المريض بعلة قلبية ترتفع الجرعة إلى ٦٠٠ MBq. يمكن إعطاء هذه الجرعات في العيادات الخارجية ولا تواكبها اضطرابات عامة سوى تورم وإيلام في الغدة. بعد يومين يمكن إعطاء المريض التيوناميدات تصحبها جرعات إبقائية إذا دعت الضرورة لذلك.

قد يحدث انخفاض عابر في وظائف الدرقية يدوم لعدة أسابيع يليه انخفاض تدريجي يستمر لعدة أشهر لذا وجبت المراقبة الدقيقة لهذه الفترة من العلاج. يجب ايقاف التيوناميدات بعد مضي ٣ ـ ٦ أشهر وإعادة تقييم الغدة. إذا استمر نشاط الدرقية مفرطاً يعطى المريض جرعة أخرى ويعاد التقييم مرة أخرى. قليلاً ما يحتاج المريض إلى جرعات أخرى. بعد مضي عام تقريباً من العلاج بالجرعات الصغيرة تصبح الوظيفة الدرقية سوية في معظم الحالات.

من المشاكل الرئيسية للعلاج باليود المشع هو قصور الدرقية الذي يحدث في وقت لاحق لذا وجب تبادل الرأي مع المريض. في حالة استعمال الجرعات الكبيرة قد يحدث قصور الدرقية في غضون عام واحد مما يتطلب العلاج الاستبدالي المستديم بالتيروكسين. معدل حدوث قصور الدرقية مع العلاج بالجرعات الصغيرة منخفض ولكن بالرغم من ذلك نجد أن قصور الدرقية يحدث في ١ ـ ٢٪ من المرضى سنوياً ولن يتوقف هذا الاتجاه مما يستوجب المراقبة طويلة الأمد. هذه المشاكل تقود إلى الجدل المستمر حول أمثل السبل لاستعمال اليود المشع.

الجراحة

العملية الجراحية هي الاستئصال الجزئي للدرقية. في العادة يستأصل حواي ٩٠٪ من الغدة مع العناية الخاصة بالحفاظ على الغدد الدريقية parathyr-oid glands والأعصاب الحنجرية الراجعة. إن تحضير المريض للعملية الجراحية أمر هام للغاية، الهدف منه جعله سوي الدرقية بتعاطي التيوناميد أو اليود قبل العملية. بعض الجراحين يفضلون التيوناميد مصحوباً باليود منفرداً لمدة أسبوعين قبل إجراء العملية وذلك لتقليص وعائية الغدة. إن جراحة الدرقية جراحة متخصصة نسبياً لذا يجب إجراؤها بواسطة الجراحين المتمرسين والراغبين فيها. نسبة الوفاة بعد الجراحة ضئيلة جدا ولكن التكزز tetany قد ينجم من عطل الدريقات parathyroid أما الصعاب اللاحقة فهي رجعة فرط الدرقية (حوالي ٥٪) وقصور الدرقية (ربما ١٠٠٪). يجب تفادي إعادة العملية الجراحية. ليس هنالك تعليل لنجاح العملية في علاج فرط الدرقية ولكن ربما يؤدي استئصال جزء كبير من الغدة السامة toxic gland إلى إيقاف الخلل المرضي المستبطن ويتيح للأنسجة المتبقية العودة إلى التحكم الفيزيولوجي الطبيعي.

اختيار العلاج المناسب لفرط الدرقية

التيوناميد أم اليود المشع أم الجراحة.

في بعض الأحيان هنالك عوامل تجعل الخيار واضحاً ولكن هنالك مجال للاختيار. جدول ٦ ـ ٢ يبين بعض الايجابيات والسلبيات.

جدول ٦ ـ ٢

العوامل التي تحدد أسلوب علاج فرط الدرقية

التيوناميد	اليود المشع	الجراحة
العوامل المؤيدة		
مريض خارجي	مريض خارجي	نسبة شفاء عالية
هدأه بمعدل ٥٠٪	لا خطر من الوفاة	
مفيد في حالات المرضى	غير مؤلم	يستأصل الدراق
المعرضين للمخاطر		
الجراحية	مفيد في حالات المرضى	يزيل الضغط من الأجزاء
	المعرضين للمخاطر	المجاورة.
	الجراحية	سريع
العوامل المضادة		
نكس بمعدل ٥٠٪	قد يحتاج إلى جرعات	دخول المستشفى
يحتاج إلى العلاج	متكررة	ندبة (scar)
المستمر والمراقبة	قصور الدرقية	
ردود فعل مناوئة	مخاطر جينية (؟)	مضاعفات
		الوفاة (ضئيلة)

أسس الاختيار التالية تبدو مرضية إلا أنها توضح جلياً ميول الطبيب إلى العلاج الطبي:

١ ـ إذا وجد دراق منتشر diffuse goitre يعطى التيوناميد لمدة ١٨ ـ ٢٤ شهراً ربما مع البروبرانولول في البداية.

٢ ـ في المرضى كبار السن مع وجود دراق منتشر يعطى اليود المشع أولاً ثم التيوناميد.

٣ ـ إذا وجد غدوم واحد أو أكثر أو دراق ضخم أو ضغط على الحنجرة أو تضخم سريع أو امتداد الغدة خلف القص، يوصى بالجراحة إذا كانت حالة المريض العامة جيدة تقوى على إجراء العملية الجراحية.

٤ ـ أصبح الآن العلاج باليود المشع هو الخيار الأمثل إذا كان التحكم على المرض بالتيوناميد ضعيفاً أو إذا ظهرت علامات الحساسية أو إذا حدث نكس بعد توقف تناول التيوناميد. وتبقى الجراحة بديلاً ثانياً.

٥ ـ يوصي باستعمال اليود المشع إذا حدث نكس بعد الجراحة.

٦ ـ إذا انتكس المريض بعد الجراحة أو إذا رفض المريض أساليب العلاج الأخرى يستعمل التيوناميد لزمن غير محدد إذا دعت الضرورة إلى ذلك.

حالات خاصة

الحمل: هذه المشكلة ليست شائعة لأن فرط الدرقية يكبت الخصوبة ولكن العلاج قد يعقبه الإخصاب. لذا يجب تحذير المريض من ذلك وتزويده بالنصح باستعمال مانع الحمل المناسب إذا كان العلاج مستمراً. لا يوجد اتفاق حول الطريقة المثلى لعلاج فرط الدرقية أثناء الحمل فإذا كانت الحالة خفيفة يمكن تأجيل العلاج على الأقل في الأسابيع الأولى ولكن هذا الخيار قد يعرض المريض إلى خطر الإجهاض. يعتقد أن التيوناميدات غير ماسخة teratogenic ويمكن استعمالها. عندما يقترب الحمل من النهاية يجب تقليص الجرعة إلى الحد الأدنى لأن العقار يخترق المشيمة placenta وقد يسبب الدراق في الجنين. بعض الأطباء يوصون بالاستئصال الجزئي للدرقية في الأثلوث الأوسط middle trimester. استعمال اليود المشع محظور في هذه الحالات.

العاصفة الدرقية: هذه الحالة التي تهدد حياة المريض تتطلب العلاج الفوري السريع. عقاقير إحصار البيتا ادرينالية هي أنجع أساليب العلاج ويجب حقنها في الوريد بجرعات كاملة. كما يجب اعطاء المريض في الحال جرعة كبيرة من الكاربيمازول (مثلا ١٠٠ مليجرام) فموياً أو بواسطة أنبوب معدي. كما

يوصى بإعطاء المريض هيدروكورتيـزون ويود في الـوريد. يمكن التحكم في فـرط الحرارة بتعريض المريض للهواء. وقد تتطلب الحـالة الاستعـانة بـالعلاج المـدعم مثل الأكسـوجين والسوائل الوريدية وعقاقير هبـوط القلب (إخفاق القلب Heart failure).

الإنذار Prognosis

التـاريخ الـطبيعي لتطور فـرط الـدرقيـة يعتمـد عـلى السببيـات. والهـدأة remission مؤكـدة في حالـة التهاب الـدرقية ولكن ربمـا يعقبها قصـور الـدرقيـة. الغـدوم السمي Toxic adenoma قد لا يـرتد ويتـطلب المعالجـة بـاليـود المشـع أو الجراحة. داء غريفز يسلك أسلوباً متقطعاً intermittent وفي بعض الأحيان يهـدأ تلقائياً بعد وعكة صغيرة. ٥٠٪ من المرضى الـذين يعالجـون بالتيـوناميـد يهدؤون خلال سنتين ولكن قد تحدث نـوبات أخـرى من فرط الـدرقية. الـوفاة من فـرط الدرقية نادر ومعدل الـوفاة نتيجـة للجراحـة أقل من ١٪. الانـذار بعد الجـراحة والعلاج باليود المشع تمت مناقشته سالفاً.

داء العين الدرقي

Thyroid Eye Disease

الملاح السريرية

الغالبية من مـرضى فرط الـدرقية يعـانون من بعض التغيـرات في العين. فهي قد تحدث عند الأشخاص سـويي الدرقيـة وحتى في حالات قصـور الدرقيـة أحياناً ولكنها نادرة الحدوث. تحدث التغييرات عادة في الجـانبين وكثيـراً ما تكـون غير متناظرة. وفي قليل من المرضى تنحصر التغييرات في عين واحدة. التغيـيرات التي تصيب الأنسـجـة الخارجيـة للعين هي التغيـيرات الأساسيـة أما الأضرار التي تصيب الأجزاء داخل العين فنادرة. تتضمن التغييرات داخل العين وذمة الحلميـة البصرية والضمور البصري مما يهدد النظر.

المصطلحات المستعملة غير مرضية، فالمصطلحات كالجحوظ exophthalmos والجحوظ الصماوي endocrine exophthalmos كلها مستعملة ولكن الجحوظ جزء لا يتجزأ من العلة الدرقية ولا علاقة له بأي غدة صماء غير الدرقية.

أربعة عناصر أساسية يمكن تمييزها وسيتم وصفها في الجزء التالي. قد تحدث هذه العناصر مستقلة عن بعضها البعض. حتى عندما تحدث مجتمعة تختلف درجة كل منها عن الأخرى، بالرغم من أنها جميعها تحدث في الحالات الصارمة وتتفاوت صرامتها من ضئيلة إلى مأساوية مفجعة.

الانكماش الجفني Lid retraction

خاصة الجفن الأعلى. ويكون الإنكماش أكثر وضوحاً عندما تتحرك العين من الوضع الأفقي إلى أسفل (تلكؤ الجفن lid lag). إنكماش الجفن يمكن ملاحظته بالنظر إلى القزحية iris وأطراف الجفن فإذا أمكن رؤية حافة القزحية كاملة يعني ذلك وجود إنكماش في الجفن.

التهاب الأنسجة الرقيقة

هو الالتهاب المعتم في الملتحمة conjunctival وأنسجة الجفن الرقيقة. فالملتحمات تصبح محمرة ويشكو المريض من التهيج والشعور بخشونة الرمل في العين. يزداد الدفعان lacrimation ولكن بدون قيح. وقد لا تكون الجفون ملتصقة عندما يستيقظ المريض لكنها قد تكون متورمة، وفي بعض الأحيان تتضخم أوعية الملتحمة تضخماً ملموساً.

الجحوظ

سببه زيادة في حجم العضلات والأنسجة الأخرى خلف الحجاج retro-orpital فتدفع بالعين إلى الأمام ٢ ـ ٣ مليمترات وقد تزيد عن ذلك في بعض الأحيان. يمكن تقدير نسبة الجحوظ بالنظر إلى العين من الجانب وتقاس درجة البروز بجهاز قياس الجحوظ exophthalmometer.

ضعف عضلات العين الخارجية

في الحالات الخفيفة يؤدي هذا الضعف إلى الشفع أي ازدواجية الرؤية diplopia عند النظر إلى اتجاه معين أو ربما عندما يتعب المريض. وقد تتأثر عضلة واحدة أو العضلات جميعها. في الحالات الصارمة يوجد حول ظاهر strabismus وفي حالات نادرة يحدث شلل كامل للعين ophthalmoplegia.

التاريخ الطبيعي

يظهر اعتلال العين عادة عند حدوث فرط الدرقية وعلاج فرط الدرقية يؤدي إلى تحسن بطيء نوعاً ما في التغييرات التي تطرأ على العين ولكن قد لا يحدث هذا التحسن في جميع الحالات بل قد تزداد العين سوءا على مدى أسابيع أو شهور. وبعد عدة شهور تبدأ الحالة في الاستقرار ومن ثم يبدأ التحسن تدريجياً وفي آخر الأمر قد تهدأ العين هدوءا كاملا ولكنه قد يستغرق من ٣ ـ ٥ سنوات ومع ذلك قد لا يزول الجحوظ كلية.

السببيات والمرضيات

الوذمة الناجمة عن تراكم المواد ألفة الماء في الأنسجة الضامة هي السبب في زيادة حجم الأنسجة خلف الحجاج. يبدو أن التغييرات التي تحدث في عضلات العين الخارجية اعتلال عضلي أولي مع تغييرات التهابية وزيادة في الأنسجة الضامة وارتشاح شحمي.

التفسير الكيميحيوي لاعتلال العين الدرقي مازال مبهماً. من المحتمل أن تلعب الهرمونات الدرقية دوراً ثانوياً. قد تكون الغلوبيولينات المناعية مهمة ربما تلك التي تنبه الدرقية لأن اعتلال العين الدرقي يرتبط فقط بداء غريفز.

التشخيص

يعتمد التشخيص في أغلب الأحيان على أسس إكلينيكية. يصبح

التشخيص سهلاً في حالات فـرط الدرقيـة . أما إذا كـان المريض سـوي الدرقيـة فيمكن توريط العلة الدرقية بغياب استجـابة التـيروتروبـين بعد إعـطاء الهرمـون المطلق للتيروتروبين. أصعب المواقف هو عندما يكون الجحوظ من جـانب واحد مما يستدعي استبعاد الحالات الحجاجية الأخرى مثل الأورام بالأساليب التفـرسية scanning. قـد يظهـر التصويـر المقطعي التفـرسي باستخـدام الحاسـوب تـورمـاً بعضلات العين الخارجية وهو أفضل اختبار متاح حالياً .

العلاج

إن عـلاج مرض العـين الدرقي صعب وغـير مقنع وقـد يجـد المـريض أن أعـراض العين هي أسـوأ أعراض الـدرقية . من الضـروري ومنـذ البـدايـة شرح الموقف للمريض ويجب التأكيد للمـريض أن التحكم في الغدة لا يعني بـالضرورة أنـه سيساعـد في علاج مـرض العين، ولكن من المؤكـد حدوث هـدأة ربمـا بعـد سنوات . وأنه لا خطورة على النظر.

إن استعمال غطاء للعـين قد يسـاعد في حـالات ازدواج النظر كـما أن قطرة العين ميثيل السليولوز قد تخفف الوطأة. استعمال عقاقير احصار البيتاادرينالية قد لا تفيد كثيراً. يجب مراقبة العين مراقبة دقيقة وعلى فترات قصيرة للتأكد من تطور الجحوظ لأنه قد يصل إلى درجة لا يلتقي فيها الجفنان عندمـا تومض العـين وهذا يعرض القرنية لخطورة الجفاف والتقرح . في هذه الحالـة تصبح عمليـة رفو الجفن ضرورية فهي عملية بسيطة تحتوي على خياطة الأطراف الخارجية من الجفـون مع بعضهـا لتخفيض طول الشق الجفني palphebral fissure وسحب الجفنـين معـاً. وعندما تستقـر الحالـة في وقت لاحق يمكن فصل الجفنـين . في الحالات الصـارمة المتطورة قد يصبح من الضروري إجراء عملية تخفيض ضغط الحجاج بإزالة جزء من حائطه وبعض الأنسجة الموجودة خلف العين. أما طبياً فالعقاقير الوحيدة التي سجلت لها بعض الفوائد هي الكورتيكـويدات في جـرعات كبـيرة ولكن يجب يحظر استعمالها في الحالات الوخيمة . هناك جدل حول تأثـير علاج فـرط الدرقيـة على مرض العـين ولا يوجـد تطبيب معـين ذو فاعليـة في هذا المجـال ولكن يجب

تفادي الكبت السريع لوظائف الدرقية وتفادي قصورها. غير أن بعض الأطباء يفضلون اجتثاث الدرقية في الحالات الوخيمة.

الوذمة المخاطية في مقدمة الظنبوب

Pretibial Myxoedema

هذه الحالة النادرة تحدث عند المرضى المصابين بداء غريفز مصحوبة عادة بتغييرات في العين. فالعلة هي جسوء induration في الجلد، أحمر أو بنفسجي اللون وارتشاح بعديد السكريد المخاطي mucopolysaccharide في مقدمة الظنبوب. وهي بطيئة النمو غير مؤلمة وقد تستجيب للعلاج بالاستيرويدات الموضعية.

الوذمة المخاطية Myxoedema

هي الحالة التي ينعدم فيها مفعول هرمونات الدرقية على الأنسجة. نفس الاعتبارات التي ذكرت فيما يختص بالحالات الحدية بين الطبيعية وغير الطبيعية تنطبق على حالات قصور الدرقية كما هو الحال في فرط الدرقية. «الوذمة المخاطية» تشير إلى ترسيب المواد المخاطية في الأنسجة وأحياناً يستعمل التعبير في حالات قصور الدرقية السريرية الكبرى ولكن عادة يستعمل كتعبير مرادف لقصور الدرقية.

الملامح السريرية

جيئتها مخاتلة في أغلب المرضى. وقد لا يلاحظها الذين يشاهدون المريض على فترات متقاربة. يبدأ المريض بالشعور العام بالإبطاء والصعوبة في التغلب على عناء الوظيفة أو الأعمال المنزلية ولكن الأعراض متغيرة. فمن الشكاوى السائدة الضعف والنعاس والوهن وضعف الذاكرة وعدم التركيز وزيادة الوزن والإمساك. وفوق ذلك يلاحظ المريض تساقط الشعر وخشونة الجلد ـ وتورم الجفون وتغييرات في مظهر الوجه والشحوب وتغيير نبرات الصوت فيصبح

الصوت بطيئاً وأجشاً. قد يشكو المريض من الشعور بـالبرد أو قـد يعترف بـأنه لا يتحمـل الـطقس البـارد وقـد يعـاني من متـلازمـة النفق الـرسغي carpal tunnel syndrome وتـورم الأقدام. كـما قد يشكـو المرضى المتقـدمـين في السن من ضيق التنفس عندما يجهدون أنفسهم وفي بعض الحالات النادرة قد تظهر بعض الأنماط الأخرى كالتغييرات العقلية أو حتى الذهان الكامل (جنون الوذمة المخاطية myx-oedema madness)

قد يظهر الفحص على المريض وجود إبطاء ذهني وصوت فظ. في الحالات الشـديدة يصبـح مظهـر الوجـه ملفتاً للنـظر ولكن في المرضى صغـار السـن الذين يعـانون من وذمـة مخـاطيـة خفيفـة يصبـح من العسـير الـوصـول إلى التشخيص السليم. قد يزداد وزن المريض ولكنه لا يعاني من سمنة مفرطة. الجسم شـاحب مـع اصفرار خفيف. الأيـدي باردة جـافة والنبض بـطيء. قد يحـدث انصبـاب مصـلي serous effusion في أي من أجواف الجسم. الـوذمة المنـطبعة المتـدلية de-pendent pitting oedema كثـيرة الحـدوث وأحيـانـاً قـد يحـدث قصـور القلب الاحتقاني. تظهر المنعكسات الوترية ابطاء مميزاً خاصـة في مرحلة الانبسـاط re-laxation phase ويرى هذا التغيير بوضوح تام في منعكس العـرقوب ankle reflex الذي أصبح مـرشداً ثميناً للوصول إلى التشخيص. في أغلب الحـالات لا يمكن لمس الغدة الدرقية ولكن ليس الحال كـذلك في حـالات التهاب الـدرقية المنـاعي الذاتي وفي حالات قصور الدرقية الناجم عن خلل التكوين الهرمـوني dyshormo-nogenetic hypothyroidism.

السببيـــات

أسباب قصور الدرقية يمكن تصنيفها كما يلي:

أسباب غامضة Idiopathic

وهذا أكثر الأنواع شيوعاً والسبب مبهم. ولكن وجود أضـداد ذاتية درقيـة في كثير من المرضى مقرونة بفحص نسيج بقايا الدرقيـة أدى إلى احتمال أن تكـون

الحالة هي نتاج متأخر لنوع من التهاب الدرقية المناعي الذاتي.

الاشعاع Radiation

علاج فرط الدرقية باليود المشع يؤدي في آخر الأمر إلى قصور الدرقية في نسبة عالية من الحالات.

التهاب الدرقية Thyroiditis

التهاب الدرقية تحت الحاد لا يؤدي عادة إلى تدمير الدرقية ولكن التهاب الدرقية المناعي الذاتي يؤدي في النهاية إلى قصور الدرقية في أغلب الحالات.

الجراحة

جراحة العنق قد تؤدي إلى اجتثاث درقي لا مفر منه. وبعد إزالة الجزء الأكبر من الدرقية تخفق بقاياها في ٥ ـ ١٠٪ من المرضى.

خلل التكوين الهرموني وعدم التكوين

هذه الحالات المحددة جينياً تسبب نقصاً في هرمونات الدرقية.

قصور الدرقية الثانوي

ينجم عن نقص في التيروتروبين ويكون جزءاً أساسياً من قصور النخامي الشامل. قصور إفراز التيروتروبين قد يحدث بعد جراحة النخامي أو تشعيعها كما أن نقص التيروتروبين التلقائي المنعزل قد يحدث أحياناً.

نقص اليود

يبدو أنه من المحال أن يصبح الشخص معوزاً لليود iodine deficient لدرجة تؤدي إلى قصور الدرقية ولكن أطفال النساء اللاتي يعانين من عوز اليود قد يصابون بالفدامة.

الليثيوم

يؤدي إلى كبت وظائف الدرقية وقد استعمل في علاج فرط الدرقية. نسبة

ضئيلة من المرضى الذين يعالجون من الاضطرابات النفسية بالليثيوم يصبحون قاصري الدرقية. أما السبب في قصور الدرقية الكيميحيوي وتاريخه الطبيعي غير معروف. لا يوجد دراق. العلاج بالتيروكسين يسكن الأعراض ولا يتعارض مع فوائد العلاج بالليثيوم.

الأميودارون

أن الأميودارون ـ العقار المضاد لاضطرابات نظم القلب والذي يحتوي على اليود ـ يؤدي إلى قصور الدرقية في حوالي ٢٪ من الذين يتعاطونه. أن العلاج المتواقت بالتيروكسين لا يتداخل مع التأثير المضاد لاضطرابات نظم القلب.

الحالات المتزاملة

يزداد معدل الإصابة بقصور الدرقية مع متلازمة داون Down's syndrome ويجب مراقبة هؤلاء المرضى بإسلوب منتظم حتى يكتمل نموهم. قد تحدث الإصابة بقصور الدرقية مع الاضطرابات المناعية الذاتية كفقر الدم الوبيل وداء أديسون. هذا التزامل الأخير يعرف بمتلازمة شميث.

مرضيات

دراسة نسجيات بقايا الدرقية تظهر تليفاً وفي بعض الأحيان خلايا اسكنازي كما هو الحال في التهاب الدرقية المناعي الذاتي. التغيير الوحيد الثابت في الأنسجة الأخرى هو ترسيب عديد السكريد المخاطي المميز، خاصة في الجلد.

التشخيص

مهما كان التشخيص السريري قوياً فلابد من تأكيده بالاختبارات المعملية لأنه يصبح من الصعب بل من المحال الوصول إلى التشخيص بعد البدء في العلاج. أفضل مرشد للتشخيص هو قياس ت ٤ البلازما. كما أن قياس تيروتروبين البلازما مفيد أيضاً. فارتفاع تيروتروبين البلازما يؤكد قصور الدرقية

إذا كـان معدل ت ٤ حـدياً. كـما أنه يبعـد احتمال قصـور الدرقيـة الثانـوي. قد يساعد اختبار الهرمون المنشط للتيروتروبين TRH في تشخيص الحـالات الغامضة. وجود عيار عالي من ضدات الدرقيةالذاتية يشـير إلى السببيات ولكن ليس مؤشـراً لمعدل نشاط الدرقية. كثيراً ما نجد فقر دم خفيف وفي بعض الأحيان توجـد كثرة في الكرويات الكبرية macrocytosis. لا تـوجد أرومـات ضخمة إلا إذا صـاحب قصـور الدرقيـة فقر الـدم الوبيـل pernicious anaemia وهـو تـرابط معـروف في حـالات قصور الـدرقية الشـديد. التغيير المميز في مخـطط كهربـائيـة القلب هـو انخفاض فولطية المـركبات low voltage complex وانخفـاض الخط الكهرسـاوي iso-electric أو انقـلاب موجـات ت inverted T waves ولكن هـذه الـظواهـر لا يعول عليها كثيـراً في التشخيص. قد يكـون من الضروري أحيانـاً إجراء محـاولة علاجية therapeutic trial بالتيروكسين.

العـــلاج

يتم العلاج بتناول صوديوم التيروكسين ل فموياً، فهو مركب اصطناعي لا يتغير مع التخزين وله قـدرة يعول عليهـا. توجـد منه أقـراص ذات الـ ٢٥ و٥٠ و١٠٠ ميكروجرام. يجب اتخاذ جانب الحذر لتفادي الإفـراط في الجرعـات الذي قد يحدث في بعض أساليب العلاج التي كـانت تتبع سـابقاً. في الحـالات الخفيفة خاصة إن لم يكن المريض كبير السن يمكن بدء العلاج بـ ٥٠ ميكروجراماً في اليوم ترتفع بعد أسبوعين إلى ١٠٠ ميكروجراماً في اليوم ثم إلى ١٥٠ ميكروجراماً بعـد اسبـوعين آخـرين. أما في حـالة كبـار السن أو إذا كانت الحـالـة وخيمـة يفضـل الكاتب أن يبدأ العلاج بـ ٢٥ ميكروجـرام في اليوم لمـدة اسبوع. يعتقـد أن هذه الـزيادة البـطيئة في الجـرعات تقلل من خـطورة الإصابـة باحتشـاء عضـل القلب myocardial infarction. بما أن التيروكسين يعمل ببطء شديد يجب إعطاء الجرعة اليومية بأكملها في أي وقت مناسب.

يجب أن تستمر جرعة الـ ١٥٠ ميكروجرام لمدة شهـر تقريبـاً ثم يعاد تقييم المريض. أغلب المرضى في النهاية يستقرون على ١٥٠ أو ٢٠٠ ميكروجراماً يوميـاً

ولكن أحياناً قـد تقل الجـرعة إلى ١٠٠ أو تـرتفع إلى ٤٠٠ ميكـروجراماً. المعيار الأمثل هو حالة المريض نفسه وعودته إلى وزنـه الطبيعي. إن ارتفـاع تيروتـروبين البـلازما يـوحي بأن الجـرعة ضئيلة جـداً. أما ت ٤ البـلازما فهـو مؤشر ضعيف حيث أن معدل ت ٤ البلازمـا أعلى من المعـدل الـطبيعي بقليـل في العـديـد من المرضى سويي الـدرقية أكلينيكيـاً والذين يعـالجون بجـرعات متـوسطة. يجب ألا نفسر هـذه النتائـج بأنها مؤشر لضخـامة جـرعة التـيروكسـين. قـد تكـون بعض الأعراض المتبقية نتيجة لأسباب أخرى. أن ازدياد حدة الذبحة angina قد تجعـل من المستحيـل اعطاء الجـرع الاستبداليـة الكاملة من التـيروكسين ولكن احصـار النيتا ادرينـاليـة قد يفيـد. يجب ألا تعدل جـرعات التـيروكسين في فـترات قصيرة بسبب الإبطـاء الطويل قبل الوصول إلى الوضع المستقـر. قد يكـون من الأنسب تعديل الجرعات كـل شهر أو شهـرين وفي بعض الأحيان قـد نطلب من المـريض محاولة تكييف جرعته بنفسه ليصل إلى الجـرعة المثـلى التي تناسبـه. عندمـا يصبح المريض سوي الدرقية يجب أن نؤكد له وإذا أمكن لأقربائه أيضاً أن العـلاج يجب أن يستمـر إلى مالا نهايـة ويجب ألا يوقف عنـد الإصابـة بخمج عـارض وأنـه لا يتعارض مع أي دواء قد يصفه الـطبيب. لا يهم كثيراً إذا أخفق المـريض في أخذ جرعة واحدة. وليس ضروريـاً استعمال ثالث يود التيرونين.

الانـــذار

إذا دام قصور الدرقية طويـلاً فإنـه قد يعجل بالإصـابة بـالعصيدة حتى أن المريض الذي لا يتناول العلاج يبقى دومـاً معرضاً للإصابات الشريـانية التي تقلل من عمره بينما تبقى تـوقعات الأعـمار كما هي مـع العلاج، ولا ضـرورة للحـد من النشاط. أن احتمال هدأة قصور الدرقية الراسخ احتمال ضئيل جداً.

أنمــاط خاصــة Special

قصور الدرقية الوليدي Neonatal Hypothyroidism

(الفدامة Cretinsim)

تحدث والجنين في الرحم أو في حداثة العمر. الهرمونـات الدرقيـة لا تخترق المشيمة إلا بكميات ضئيلة لذا فإن الجنين يعتمد عـلى امداداتـه الذاتيـة منها. إن الغياب الكامـل للدرقية في حـالات الفدامـة التي تحدث في المملكـة المتحدة غـير مـألوف بـل عادة مـا نجد بعض الأنسجـة الدرقيـة التي تنحسر داخل الـرحم أو تصبح غير قادرة على الإيفاء بمتطلبات الوليد حديث الولادة. قد تكـون الأنسجة الدرقية متبذة ectopic. الملامـح الـسريريـة تعتمد عـلى الزمن الـذي حدثت فيـه الفدامة وعلى مدى قصور الدرقية. فالطفل الـذي يولـد بها من المحتمـل أن يظل دماغه متعطلة بينما إذا حدث قصور الدرقية بعد الولادة مباشرة فإن العـلاج المبكر قد يؤدي إلى نمو الدماغ الطبيعي.

الرضيع الفدمي متبلد خامل فاتر الشعور وملامح وجهـه غليظة وصراخـه أجش وقد يعاني من اليرقان لفترة طويلة، لسانه ضخم نـاتىء من فمه. وكثيـراً ما يعاني من فتق سري umbilical hernia وإمساك وتحـدث في الجلد تغييرات شبيهـة بتلك التي تحدث عند الكبار قاصري الدرقية. إذا حدث قصور الـدرقية في وقت لاحق بقليل يتطور المـرض تطوراً مخـاتلاً insidious وينمـو الطفـل نمواً بـطيئاً مـع الإمســاك. يوجـد دراق في حالـة خلل التكوين الهـرموني dyshormonogenesis. الوذمة المخاطية الشبابية Juvenile myxoedema هي قصور الدرقيـة الذي يحـدث في سن الرضاع أو الطفولة بعد فترة من النمو الـطبيعي. البدايـة المتوقعـة في هذه الحـالات هي النمو البـطيء ويصبح جـزع الطفـل أطول من أطـرافه طـولا غـير متجـانس. الصور الشعـاعية للمشـاشات radiographs of the epiphyses تـظهـر شكلاً منقوشاً stippled appearance. قد تحدث هذه التغيـيرات داخل الـرحم في حالات الفدامة الشديدة.

أن نسبة حدوث الوذمة المخاطية الوليدية هي ١ : ٣٥٠٠ ولادات حية. أن التقصي الكيميحيوي بمقايسة التيروتروبين في نقطة من الدم الشعيري بعد الولادة مباشرة يباشر روتينياً في المملكة المتحدة في الوقت الحاضر. يمكن تأكيد التشخيص بمقايسة الـ ت ٤ وفي هذه الحالات يصبح العلاج مسألة ملحة وعاجلة. الإنذار فيما يختص بالنمو الذهني متقلب أما النمو الجسدي فطبيعي.

غيبوبة الوذمة المخاطية

قد تظهر الوذمة المخاطية الشديدة في شكل غيبوبة مصحوبة بالتبريد hypothermia. أن آثار التبريد على الانعكاسات الوترية وتخطيط القلب الكهربائي قد تجعل التشخيص الاكلينيكي (السريري) لقصور الدرقية صعباً أو مستحيلاً. فإذا اشتبه في قصور الدرقية يجب أخذ دم المريض للتحليل والبدء في العلاج بهرمون الدرقية فوراً مع إتخاذ الاجراءات المناسبة الأخرى كالتسخين البطيء. اختلفت الآراء حول جرعات هرمونات الدرقية المستحبة، هل هي جرعات كبيرة أم صغيرة. في مثل هذه الظروف الملحة من الأفضل أن تعطي جرعات كبيرة (مثلاً ١٠٠ ميكروجراماً من الـ ت ٣ في الوريد) مع الهيدروكورتزون.

الوظيفة الدرقية في الأمراض العامة

إن استخدام اختبارات وظائف الدرقية في الأمراض العامة الغير درقية خاصة الوخيم منها كشف النقاب عن نسبة عالية من النتائج الغير طبيعية في هؤلاء المرضى الذين لا تظهر عليهم ملامح إكلينيكية تدل على أنهم يعانون من اضطراب في الوظيفة الدرقية. معدلات هرمونات الدرقية في البلازما منخفضة في ٢٠٪ من هؤلاء المرضى مع ارتفاع في التيروتروبين في بعضهم. كما وجدت معدلات مرتفعة من ت ٤ في قليل من المرضى. قيمة هذه التغيرات مازالت مبهمة وهناك شك في الدور الذي يلعبه تعديل هذه المعدلات في الحصيلة النهائية. الإجراء العملي الآن هو إعادة الاختبار عندما تتحسن حالة المريض ويعطي العلاج فقط إذا دامت هذه التغييرات.

* * *

قراءة أخرى

Chopra I.J. (1983) Thyroid function in non-thyroidal illness. *Annals of Internal Medicine* **98**, 946.

Degroot L.J. & Larsen P.R. (1984) *The Thyroid and its Diseases*, 5th edn. John Wiley & Sons, New York.

Doniach D. *et al.* (1982) The autoimmune endocrinopathies. In *Clinical Aspects of Immunology*, 4th edn. Peters D.K. & Lachmen P.J. (Eds). Blackwell Scientific Publications, Oxford.

Gorman C.A. Waller R.R. & Dyer J.A. (Eds) (1984) *The Eye and Orbit in Thyroid Disease*. Raven Press, New York.

Lowdell C.P. *et al.* (1985) Low dose[3] "Treatment of Graves" disease. *Journal of the Royal Society of Medicine* **78**, 197.

McClung M.R. & Greer M.A. (1980) Treatment of hyperthyroidism. *Annual Review of Medicine* **31**, 385.

Weetman A.P., McCrregor A.M. & Hall R. (1984) Ocular manifestations of graves' disease: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine* 77, 936.

Werner S.C. & Ingbar S.H. (5th edition in preparation). *The Thyroid: A Fundamental and Clinical Text*. Harper & Row, London.

الفصل السابع
الكلسيوم والعظام والدريقة
Calcium, bone and Parathyroid

إن المشاكل الإكلينيكية المتصلة باستقلاب الكالسيوم شائعة ومتنوعة. وبالرغم من أن بعضها لا علاقة لها بالغدد الصماء لكنها متصلة ومترابطة بها ولذا سيتم نقاشها معاً.

استقلاب الكلسيوم والفسفور
Metabolism of Calcium and Phosphorus

حوالي ٤٠٪ من كلسيوم الطعام تمتصه الأمعاء الدقيقة عن طريق أجهزة نقل خاصة تعتمد على ڤيتامين «د». إن تفاصيل التحكم في امتصاص الكلسيوم ليست معروفة تماماً. فالجسم يفقد الكلسيوم في البول وفي إفرازات الأمعاء. إن وجود الكلسيوم في البول يحدده الامتصاص الأنبوبي النشط tubular reabsorption الذي ينشطه هرمون الدريقية (PTH) لذا فإن جزءا قليلا من الكلسيوم الذي يرشح في الكلى يفرغ في البول. إن كلسيوم البول متناسب لحد بعيد مع كلسيوم البلازما إلا أنه إذا حدث تغيير طفيف على كلسيوم البلازما يؤدي إلى تغييرات كبرى في كلسيوم البول وربما يكون لهذا الجهاز دور كبير في التحكم في كلسيوم البلازما.

كل الفسفور في الجسم موجود في شكل ارتباط كيميائي عادة في شكل

فسفات مع الكلسيوم أو الشحم Fat أو مع جزئيات عضوية أخرى. وللإيجاز استعملت كلمة «فسفات» لتعني فسفات غير عضوي أو مشارد ionized. إن التحكم في استقلاب الفسفات غير دقيق نسبياً بالمقارنة مع استقلاب الكلسيوم. إن ثلثي فسفات الطعام تقريباً يمتصها الجسم ربما بالانتشار diffusion.

إن معدل فسفات البلازما لا يؤثر تأثيراً خطيراً على وظائف الخلايا وفي الحالات الطبيعية تتقلب معدلاته بدرجات كبيرة وتزداد هذه التقلبات أثناء المرض خاصة في حالات القصور الكلوي renal failure. يبدو أن استقلاب العظام طويل الأمد هو وحده الذي يتأثر. كل فسفات البلازما ترشح في كبيبات الكلى وهنالك استقلاب أنبوبي ربما عن طريق الامتصاص والافراز. هرمون الدريقية PHT يزيد من تصفية الفسفات ولكن اجمالي الفسفات البنولي يحدده الامتصاص المعوي.

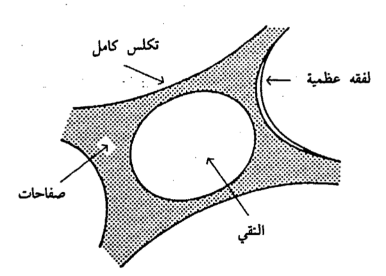
تركيب العظام

الغالبية العظمى من العظام لها قشرة أو طبقة خارجية صلبة وأخرى مركزية أو المنطقة النخاعية medullary zone المكونة من عظم اسفنجي spongy (أو cancellous) وهو شبيه بقرص النحل honeycomb الغير منتظم والمكون من صفائح دقيقة متفرعة تسمى الترابيق trabeculae ولكن الجزء الأكبر منها هو تجويف النقي marrow cavity. إن نوعي العظام لها نفس التركيب الفطري والكيميائي، فعنصر العظم الأساسي البروتيني (قالب العظم bone matrix أو النسيج العظمي osteoid tissue) هو ألياف كلاجينية مرتبة في طبقات منتظمة متوازية مع السطح المكون من الترابيق أو متمركزا حول قنوات هافيرز في القشرة. بين الألياف الكلاجينية توجد مواد خلالية interstitial معظمها مكونة من عديد السكريد. بلورات العظم توضع على طول وداخل ألياف الكلاجين، فالبلورات مكونة من هيدروكسي أباتيت الذي هو مزج من الكلسيوم والفسفور بنسبة ٢,٢ إلى ١ بالوزن بالاضافة إلى كميات صغيرة من الصوديوم والكاربونات وعناصر أخرى مثل الفلورين. إن تكوين البلورات العظمية يعتمد على عوامل ليست مفهومة تماماً ولكن يعتقد أن حاصل ضرب تركيز الكلسيوم والفسفور في البلازما

له صلة بذلك. (الحوجة لعوامل أخرى كمستقلبات الفيتامين «د» Vitamin D metabolites متنازع عليها وقابلة للمناقشة).

تتكون البلورات بشكل منتظم بالقرب من البلورات الموجودة سلفاً مكونة بذلك «جبهة تكلس» calcification front تتقدم بثبات من خلال مطرق العظم أثناء تكوينه. عند تكوين العظم النشط توجد طبقة رقيقة من المطرق الغير متكلس uncalcified (لفقه عظمية osteoid seam) فوق جبهة التكلس (شكل ٧ ـ ١). عندما يتوقف تكوين العظم يصبح المطرق متكلساً تماماً. أما إذا أعيق التكلس فإن الجبهة تتحرك ببطىء شديد فتصير لفقه العظم أكثر اتساعاً عن الطبيعي ولكن مراكز الترابيق تتكلس طبيعياً.

إن العظام في حالة مستمرة من الهدم والتكوين. والدور الحقيقي لخلايا العظم غير مؤكد ولكن يبدو أن بانيات العظم osteoblasts تصنع الكلاجين وناقضات العظم تهدم العظم والمطرق وفي نفس الوقت تذوب بلورات العظم. إن الهيكل العظمي في الشاب البالغ يحتوي على حوالي كيلوجرام واحد من الكلسيوم. حوالي١,٠٪ منه في توازن مع سوائل الجسم والباقي يمكن الوصول إليه فقط عند إعادة صياغة العظم على المدى الطويل (سنوات).



شكل ٧ ـ ١ تركيب العظم الاسفنجي الطبيعي. المنطقة المظللة مكلسة.

الغدد الدريقية

تشريحها Anatomy

الغـدد الدريقيـة مغزلات spindles رفيعـة لـونها بني محمـر reddish brown طولها ٥ م م ولكن أحجامها وأشكالها تتفاوت. عادة تـوجد غـدتان في كـل جنب واحدة عليا والأخرى سفلى وتقع خلف وانسي فصي الدرقية الجانبيين behind and medial to the lateral lobes of the thyroid قرب الحنجرة ولكنها قد تـوجد في أي مكان من الفك إلى التوتة thymus وقد تكون داخل الغدة الدرقية. وظيفـة الغدد الدريقية الوحيدة هي إفراز هرمون الدريقة (PTH).

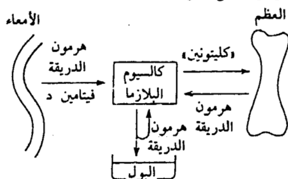
هرمون الدريقة

هـرمون الـدريقة (PTH) سلسلة مستقيمـة من عديـد الببتيد polypeptide تحتوي على أربعة وثمانين حمضـاً أمينيـاً وفـاعليته البيـولوجيـة تتمركـز أساسـاً في الأحمـاض الأمينية الـطرفية ١ ـ ٢٩. يمكن قيـاس هرمـون الدريقـة في البـلازمـا الأدمية بالمقايسة المناعية الشعاعية radio immuno-assay.

استقـلاب الكلسيوم والفسفـات والحفاظ عـلى الهيكل العـظمي يقع تحت سيطرة هرمون الدريقة PTH (انظر شكل ٧ ـ ٢). تأثـيره على العـظم قد يحـدث عن طريق ناقضـات العظم osteoclasts لتحـرير الكلسيـوم والفسفات. ويعمـل هرمون الـدريقة في النبيب الكلوي ليقلل من إعـادة امتصاص الفسفـات ويزيـد إعـادة امتصاص الكلسيـوم. إن تكوين ١ ـ ٢٥ دايهيـدروكسي د ٣ 1.25 (OH2) D 3 (انظر بعده) يعجل به هرمون الدريقة فيزيد امتصاص الكلسيوم في الأمعاء. التـأثير النهـائي لهرمـون الدريقـة هو ارتفـاع الكلسيـوم في البـلازمـا وانخفـاض الفسفات. ولكن أيهما المهيمن في الحالات المختلفة غير مؤكد.

إن إفراز هرمون الدريقـة يتحكم فيه معـدل الكلسيوم الشـارد في البلازمـا بشكل أساسي بواسطة التلقيم الراجع feedback فـارتفاع الكلسيـوم الشارد يثبط

افراز الهرمون بينما انخفاض الكلسيوم ينبه إفراز الهرمون. ولم يكتشف أي عـامل مباشر آخر يتحكم في افراز الهرمـون، ولكن تزامـل فرط التنسـج الدريقي -para thyroid hyperplasia في بعض المرضى مع فـرط الدريقـة الأولى وارتفاع كلسيـوم البلازما يوحي بوجود عامل آخر.



شكل ٧ ـ ٢

العـوامل الـرئيـسية التي تتحكم في استقـلاب الكلسيوم. الهدف الأساسي هـو تـنظيم معـدل كلسيوم البلازما.

الكلسيتونين Calcitonin

الكلسيتونين هرمون آخر يتحكم في الكلسيوم تفرزه الخلايا حول جريبات الدرقية parafollicular cells وهو عديد الببتيد المكون من اثنين وثلاثين حمضاً أمينياً و١ ـ ٧ جسر ثنائي السلفيد 1 - 7 disulphide في الطرف الكربوكسيلي وهـو يعمل بطريقة أسرع من هرمون الدريقة ويحد من عمل ناقضات العظم ويخفض كلسيوم البلازما ولكن دوره الفيزيولوجي مشكوك فيه. إن سرطانـات الدرقيـة النخاعيـة medullary carcinoma of the thyroid تفـرز مقـاديـر كبـيرة من الكلسيتـونـين ومعدلاته العالية في الدم اختبار تشخيصي مفيد ولا يصحبه اضـطراب واضح في استقلاب الكلسيوم. يمكن استغـلال تحقين الكلسيتـونين العـلاجي في علاج داء باجت العظمي Paget's disease of bone وفرط الكلسمية.

فيتامين «د»

يعتبر فيتامين «د» جهازاً هرمونياً معقداً. يحصل عليه الجسم جزئياً بالتصنع في الجلد وجزئياً من الغذاء. فالأمـواج التحت البنفسجية أقـل من ٣١٥ نانـوميتر تحول الديهيـدروكولستـيرول ـ ٧ الموجـود في البشرة إلى ما قبـل الكولكلسيفـيرول pre-cholecalciferol الـذي يزامـر isomerises تـدريجيـاً إلى الكـولكلسيفـيرول أو فيتامين د٣ (شكل ٧ ـ ٣).

شكل ٧ ـ ٣

الكـولكلسيفـيرول أو فيتـامـين د ٣. ذرات الكـربـون في المـواضـع ج ـ ١ و ج ـ ٢ و ج ـ ٣ موضحة في الشكل.

فيتـامـين الغـذاء الـذي يستعمـل في العـلاج هـو ايـرقـوكلسيفـيرول ergocalciferol د ٢. في الكبـد تتم هـدركسلة «د ٢» و«د ٣» في المـوضـع «٢٥» ليتكون ٢٥ هيدروكسي كـولكلسيفيرول 25 hydroxy cholecalciferol (25 OHD3) وفي الكلية تتم هدركسلة أخرى في الموضـع «1» وهذ الخطوة يعجل بهـا هرمـون الدريقـة والناتج هو ١ ـ ٢٥ ثنائي هيـدروكسي كولكلسيفـيرول $1 - 25\ (OH_2)D_3$ والـذي يكتب أحيانـاً «1 - 25 DHCC» وهو هـرمون ذو قـدرة وفـاعليـة فـائقـة. مشتقـات «د ٢» ود ٣» لها نفس القـدرة والفـاعليـة. إن دور ثنـائي الهيـدروكسي كولكلسيفيرول هو تعزيز امتـصاص الكلـسيوم من الأمعـاء وتكلس calcification مطرق العظم. في الكلية قد يتكون ٢٤ ـ ٢٥ ثنائي هيدروكسي كولكلسيفيرول و٢٤ ـ ٢٦ ثنائي هيدروكسي كولكلسيفيرول ولكن كليهما خامل نسبياً.

مرض العظام الاستقلابي

Metablic Bone Disease

يشير هذا المصطلح إلى مرض العظام العام رغم أنه قد لا يكون منسقاً أو منتظماً بالمقارنة مع مرض العظام الموضعي localized مثل الأورام الأولية والثانوية وداء باجيت. هنالك أسباب كثيرة وعوامل مترابطة معروفة ولكن الأساسية منها تقع في ثلاثة أشكال.

تخلخل العظام Osteoporosis

هو أكثر أمراض العظام العامة انتشاراً وهو يحدث نقصاً في حجم العظام نتيجة لعدم التوازن بين تكوينها وارتشاقها resorption ولا ندري أيها أهم من الآخر. أما بقية العظم فطبيعية نسجياً وكيميائياً. نسبة لأن العظم يظهر طبيعياً ولأن الحالة تحدث نتيجةلضمور في العظم لا نجد حداً فاصلاً بين الهيكل العظمي الطبيعي والمتخلخل osteoporotic.

الملامح السريرية: لا يوجد تغيير محدد في الصحة العامة والعظم في حد ذاته ليس مؤلماً. وبالرغم من ذلك فالألم هو شكوى عامة لأن العظم المتخلخل هش وقابل للتشويه والكسر فألم الظهر مألوف وسببه وهط جسم الفقرة vertebral body collapse أو التهاب المفصل التنكسي degenerative arthritis الذي يتزامل مع التخلخل. كثير من المرضى يصابون بكسر في الضلع أو أحد العظام الطويلة نتيجة إصابة طفيفة نسبياً. من العلامات الجسدية ـ نقص في الطول والحداب kyphosis ونقصان الجزع الغير متناسق مع طول الأطراف وتلتقي الأضلاع السفلى مع العرف الحرقفي iliac crest كما توجد طيه crease في الجلد عبر أعلى البطن.

الأسباب: التخلخل الذي يتطور ببطيء علامة طبيعية للكبر، ففي سن السبعين يصبح حجم الهيكل العظمي في المتوسط نصف حجمه عند الشباب. إذن إذا أعتبر التخلخل ظاهرة طبيعية من ظواهر الشيخوخة أصبح الأمر مثيراً

للنقاش حول اعتبار التخلخل مرضاً. ربما يقع الأشخاص الذين يعانون من تخلخل شديد مصحوب بالأعراض، في النهاية القصوى لمنحنى التوزيع الطبيعي normal distribution curve.

الاياس Menopause: يبقى حجم الهيكل العظمي على حالته حتى الاياس وبعد ذلك يبدأ الهيكل في الضمور ربما نتيجة لانقطاع الايستروجين. كما هو الحال في الشيخوخة يكون الوضع أكثر حدة لدى بعض الأشخاص من غيرهم.

التثبيت Immobilization: إن الضغط الطبيعي على العظام ضروري للحفاظ على تركيبها الطبيعي. عدم الحركة والنشاط العضلي لأي سبب من الأسباب يؤدي إلى ضمور العظم ضموراً موضعياً أو عاماً.

التهاب المفصل الرثياني Rheumatoid arthritis: إن التخلخل الموضعي في المفصل المصاب علامة مميزة ولكن التخلخل العام شائع أيضاً ربما نتيجة للتثبيت أو استعمال الكورتيكوستيرويدات (انظر بعده).

الاضطرابات الصماوية Endocrine disorders: عوز الهرمونات الجنسية يعجل بتخلخل العظام. كما قد يحدث هذا التخلخل مع فرط الدرقية. ومن أسبابه الرئيسية زيادة وظيفة الهرمون الكظري السكري أما تلقائيا أو في حالات متلازمة كوشنغ أو نتيجة لتعاطي جرعات دوائية من الكورتيكويدات الطبيعية أو المصنعة (انظر الفصل الثامن).

تكون العظم الناقص Osteogenesis imperfecta: من الاضطرابات الوراثية التي تظهر في شكل كسور متعددة في مقتبل العمر ولكن في البالغين لا يمكن تمييزه من التخلخل الغامض. قد يصبح لون الصلبه sclera أزرقا نتيجة لخلل في تكوين الكلاجين والذي يعتقد أنه السبب في الحالة التي تطرأ على العظم.

أسباب أخرى: قد يحدث التخلخل من سوء التغذية الشديد طويل الأمد وفي بعض المرضى لايعرف سبب للتخلخل (التخلخل الغامض Idiopathic osteoporosis).

التشخيص: النتائج الكيميحيوية طبيعية. فإذا تطور التخلخل سريعا نجد ارتفاعاً في كلسيوم البول. التصوير الشعاعي يظهر النقص في كثافة العظم ولكنه مؤشر ضعيف وقد يكون من الضروري فقد ٥٠٪ من حجم الهيكل قبل أن نرى تغيرا محددا. المؤشر المميز حقا هو أن قشرة العظم تضعف وتخف العلامات التربيقية كما أن وهط collapse الفقرات الذي يسبب أسفينة wedging تغيير مميز يرى عادة في منطقة د٦ إلى ل٢ D6 to L2 وقد يوجد في مناطق أخرى. أن وهط الفقرات الناتج عن داء نقيلي metastatic disease أو درن يمكن التعرف عليه بوجود تخريب في الأجزاء المتاخمة للعظم خاصة في الأقواس العصبية neural arches. في بعض الأوقات تتفتق الأقراص الفقرية vertebral discs herniate داخل الأجسام الفقرية مسببة مايسمى بمنظر «سمك القد cod fish» ولكن هذه الظاهرة غير مألوفة وقد تشير إلى تلين العظام osteomalacia.

العلاج: إن علاج تخلخل العظام غير مرض. فكسور العظام الطوال تلتحم طبيعيا ويصبح وهط الفقرات غير مؤلم بعد عدة أسابيع كما أن مساندة العمود الفقري Spinal Support تسكن آلام الفصال العظمي osteoarthritis ولكن عامة فوائدها ضئيلة. الحفاظ على النشاط الجسدي الطبيعي وتناول غذاء طبيعي متنوع قد تكون مفيدة. في هذه الأحوال لايمكن اعادة العظم إلى حالته الطبيعية بأي نوع من العلاج إلا بإزالة الأسباب التي أدت إلى التخلخل وأفضل نتيجة نرجوها هي إيقاف المرض أو حتى ابطاء تطوره. كان يزعم أن جرعات صغيرة من الكلسيفيرول مفيدة ولكن هذا الزعم لم يجد قبولا.

الايستروجينات في النساء بعد الأياس توقف تطور تخلخل العظام ولكنها لن تعكسه. في حالة وجود الرحم يصبح العلاج الدوروي بالبروجستيرون ضروريا كاجراء أمني. كما يمكن استعمال الأندروجينات في حالة عوز الأندروجينات عند الرجال. وينصح باستعمال ما يطلق عليها اسم الأندروجينات الغير تذكيرية ولكن دون دليل قاطع يؤكد جدواها.

الإنذار: الشكل المألوف من التخلخل بعد الإيلاس أو التخلخل الشيخوخي

senile هو الذي يتطور ببطيء ولكنه لايعجل بالموت إلا بزيادة خطورة التعرض للكسور. التخلخل الشيخوخي وآثارة تثير مشكلة صحية خطيرة في المملكة المتحدة والخطوات الوقائية الفعالة متاحة الآن.

تلين العظام Ostomalacia والرخد Rickets

كلا الأسمين يشيران إلى نفس الحالة إلا أن كلمة «الرخد» تستخدم عند الأطفال بينما «تلين العظام» تستعمل عند الكبار وتبين الملامح النسجية (انظر المرضيات بعد).

الملامح السريرية

الأطفال: قد يكون الطفل عليلاً ونموه بطيئا ويشكو الطفل الأكبر سنا من آلام المفاصل والأرجل وفي الحالات الجلية تتورم المفاصل (خاصة المعصم والمفاصل الضلعية الغضروفية costo- condrial joints) وقد يحدث تشوه هيكلي.

الكبار: الشكوى السائدة هي الألم المرتبط بالمفاصل أو العظام الطويلة خاصة عظام الأرجل وقد يوجد ايلام عظمي bony tenderness ومشية المريض متهادية waddling gait نتيجة الألم وضعف العضلات الداني proximal التي يسببها عوز فيتامين د.

المرضيات: معدل الكلسيوم في البلازما يميل إلى النقصان مؤديا إلى فرط الدريقية الثانوي الذي يسبب هبوطاً في فوسفات البلازما وارتفاعاً في الفوسفتاز القلوية في البلازما. في بعض المرضى ولأسباب غير واضحة لاتحدث الاستجابة الدريقية المتوقعة فيزداد نقصان كلسيوم البلازما مؤديا إلى التكرز tetany. إن تكوين المطرق matrix في العظم طبيعي ولكن تتأخر عملية التكلس حتى أن الأرفية seams العظمية تصبح واسعة وأكثر انتشارا عن الطبيعي. أما في الأطفال تختل الصفائح المشاشية epiphyseal plates بطريقة معقدة لكنها مميزة.

السببيات: رخد الطفولة الكلاسيكي الذي كان سائدا في المجموعات الصناعية الصغيرة في النصف الأول من هذا القرن كان نتيجة لسوء التغذية، كما

يبدو، ولكن لم يتم التوصل إلى سبب عوز انتاج الفيتامين د في الجلد. لقد اختفى الرخد تماما، تقريبا، في المملكة المتحدة أثناء وبعد الحرب العالمية الثانية نتيجة للحملة الصحية المكثفة لتشجيع إضافة الفيتامين د الفموي لغذاء الرضع والأطفال. في الآونة الأخيرة عاود الرخد الظهور في المملكة المتحدة في الأطفال والشباب والحوامل من النساء من الذين ينتمون للعنصر الآسيوي. سبباته في هذه المجموعة غامضة وبالتأكيد ليست نتيجة للإهمال ومهما كان السبب فإن الاضافات الغذائية أصبحت مفضلة وسوف تقضي على الرخد مرة ثانية. تلين العظام التغذوي قد يوجد بين المرضى كبار السن خاصة بين النساء. في الحالات الأخرى قد يكون تلين العظام ثانويا لمرض آخر مثل سوء الإمتصاص المعوي (خاصة الداء الجوفي Coeliac disease عند البالغين) أو الهبوط الكلوي المزمن. كما أن عوز الفيتامين د قد يكون نتيجة للمعالجة طويلة المدى بمضادات الاختلاج anticonvulsant.

الرخد المقاوم لفيتامين د **(Vitamin D-resistant rickets)** : هناك بعض المتلازمات النادرة نسبيا - أغلبها وراثي وبعضها مكتسب سببها عيوب في وظائف النبيبات الكلوية التي تؤدي إلى الرخد. ربما يكون نقص الفوسفاتيمية العائلي أكثرها شيوعا وهي ناتجة عن عيب في الامتصاص النبيبي للفوسفات. التغيرات الشعاعية والنسجية في هذه المتلازمات لاتختلف عنها في الرخد التغذوي ولكن كيميائيتها تختلف باختلاف الأسباب. الخصائص السريرية هي أن الرخد لاتعالجه جرعات فيزيولوجية من الكلسيفيرول (لذا هذا الإسم) ولكنه يستجيب لجرعات كبيرة مصحوبة بخطوات أخرى مناسبة للوصول إلى كيميائية طبيعية في البلازما.

التشخيص

إن الشك المبدئي في الحالة ظرفي يعتمد على ظهورها في مجموعة عرقية وعلى ظروف اجتماعية وأمراض مهيئة predisposing. الصورة الأكلينيكية المتكاملة هي في حد ذاتها تشخيصية ولكن الحالات المتمثلة في ألم ومشيه غير

طبيعية هي الحالات الأكثر حدوثا. الصورة الشعاعية طبيعية في أغلب الحالات ولكن في الحالات الشديدة تظهر مناطق لوزر loozer's zones النموذجية (الكسور الكاذبة pseudo fractures أو كسور الحلاب milkman) فهي أشرطة ضيقة تشبه الكسور الغير مكتملة ترى عادة في الفرع العاني pubic ramus وفي حافة الكتف scapula والترقوه clavicle والضلوع وعنق عظم الفخذ neck of femer. وفي الأطفال تظهر التغيرات المميزة في الصفائح المشاشية وأحيانا ترى فقرات سمك القد cod-fish vertebrae.

ربما يكون المؤشر الكيميحيوي الوحيد هو ارتفاع الفوسفتاز القلوي في البلازما والعظم ولكنه مؤشر لايعول عليه في سن المراهقة لأن معدله يرتفع عادة عند البلوغ. كما ينخفض معدل كلسيوم البلازما ولكنه انخفاض ضئيل. ويبدو أن فرط الدريقية الثانوي الذي يحدث يمنع إستمرار انخفاض الكلسيوم كما أنه يؤدي إلى انخفاض نمطي في فوسفات البلازما. كلسيوم البول مؤشر لا يعول عليه. وقد نجد دليلا كيميحيويا لسبب مستبطن مثل القصور الأنبوبي الكلوي renal tubular failure أو سوء الإمتصاص المعوي intestinal malabsorption.

العلاج: إضافة الكلسيفيرول للأكل يعالج النوع التغذوي نظريا، تناول كميات فيزيولوجية مثل ٢٥ ميكروجرام (١٠٠٠ وحدة) يوميا كافية ولكن في الحقيقة ١,٢٥ مليجرام (٥٠٠٠٠ وحدة) يوميا لمدة قصيرة ذات فائدة أكيدة ويجب أن تليها إضافات صيانية maintenance supplements بمعدل ٢٥ ميكروجرام تقريبا يوميا. أما في حالة النوع الثانوي secondary form قد يحتاج المريض إلى جرعات أكبر ولمدة أطول مع اضافات أخرى تعتمد على الظروف السائدة.

الإنذار: يزول الألم بعد عدة أسابيع ويكتمل الإلتئام الشعاعي بعد عدة شهور. فإذا لم تعط الإضافات العلاجية غالبا ما ينتكس المريض.

مرض فرط الدريقية العظمى Hyperthyroid bone disease

(التهاب العظم الليفي Osteitis fibrosa)

التهاب العظم الليفي صورة من صور فرط الدريقية الأولى الغير مألوفة نسبيا (انظر ص ١٦٠) وفي الحالات الشديدة مثلا تظهر شرائح العظم الغير مكلس زيادة في الخلايا ناقضة العظم osteoclasts وعادة تكون عديدة النوى multinucleated وتتعقد على طول سطح الترابيق الذي يصبح غير متناسق وغير منتظم من جراء تخريب العظم. ويرتشح النقي marrow بأنسجة ليفية. الشرائح الكاملة للعظم تظهر اتساعا وامتدادا للرفاء العظمي osteoid seam حتى في حالة فرط الدريقية الأولى المصحوب بارتفاع في كلسيوم البلازما أما في حالة فرط الدريقية الثانوي فيكون الرفاء العظمي أكثر وضوحا. شعاعيا نجد نقصا في المعدنة demineralisation كما تزداد كثافة العظم في بعض الأحيان. أما المظهر المميز فهو التآكل تحت السمحاق subpereosteal erosion الذي يرى بوضوح كامل في السلاميات phalanges، فتنطمس معالم التركيب العظمى وتصبح غير واضحة وكأنها خارج منطقة التركيز out of focus خاصة في صور الجمجمة الجانبية وقد نجد أكياسا cysts عرضها عدة سنتيمترات في العظام الطويلة. أما العلاج فيتمركز في علاج فرط الدريقية (انظر صفحة ١٦٣).

الحثل العظمي الكلوي Renal osteodystrophy

يطلق هذا الأسم على مرض العظام الذي يحدث عادة في اليوريمية المزمنة chronic uraemia وفي مرضى الديال الدموي المزمن haemodialysis فهي ليست حالة قائمة بذاتها، ولكنها تتكون من مزيج من التغييرات كتلين العظم وفرط الدريقية الثانوي. وقد تطغى بعض الملامح في بعض المرضى بناء على درجة استجابة الدريقية مثلاً. في بعض الأحيان توجد زيادة ملحوظة في كثافة العظم (تصلب العظم osteosclerosis) لأسباب غير معروفة وقد تظهر في شكل اتساع في الصفائح الفقرية vertebral plates مؤدية إلى الشكل الذي يطلق عليه اسم

النخاع الشوكي ذو القميص الغليظ rugger jersey وقد يكون العلاج عسيراً. ولكن ١ ـ ٢٥ ثنائي الهيدروكسي كولكلسيفيرول مفيد لأنه يرفع معدل كلسيوم البلازما وقد تصبح إزالة الغدد الدريقية المتضخمة ضرورية.

كلسيوم وفسفات البلازما

إن معدل كلسيوم البلازما الطبيعي حسب الاختبارات المعملية العديدة هو ٢,٣ إلى ٢,٦ مليمول في اللتر (٩,٢ إلى ١٠,٨ مليجرام في كل مائة مليلتر) مع افتراض أن الدم سحب بدون ركود وريدي Venous stasis وأن المريض صائم. يوجد كلسيوم البلازما في ثلاثة أشكال أي ٦٥٪ مشارد ionized و ٣٠٪ ملتصق بالبروتين protein-bound (غالباً الألبومين) و ٥٪ مركب في جزيئات عضوية صغيرة مثل السترات. التغييرات التي تطرأ على معدلات البروتين نتيجة لهذا الالتصاق تؤدي إلى تغييرات في معدلات كلسيوم البلازما، والتعديل المناسب هو أن يزاد معدل الكلسيوم ٠,١ مليمول في اللتر لكل ٦ جرامات من الألبومين كلما انخفض معدل البومين البلازما إلى أقل من ٤٠ جرام في اللتر. ويخفض بنفس القدر كلما ارتفع معدل الألبومين إلى أكثر من ٤٠ جرام في اللتر. هذا النوع من التعديل لا يؤثر كثيراً في الممارسات الفعلية.

المعدل الطبيعي لفسفات البلازما يتراوح بين ٠,٨ إلى ١,٤ مليمول في اللتر (٢,٥ ـ ٤,٣ مليجرام في كل ١٠٠ مليلتر) ويميل إلى الانخفاض بعد تناول وجبة الطعام.

فرط الكلسمية Hypercalcaemia

الملامح السريرية

إن ارتفاع معدلات كلسيوم البلازما ولو ارتفاعاً بسيطاً من المعدل الطبيعي له دلالة هامة إذا كان مستمراً ولكن فرط الكلسمية إلى ٣,٠ مليمول في اللتر لا تسبب أعراضاً. حتى إذا وصل معدلها إلى ٣,٥ مليمول في اللتر لا يعني ذلك أنها لابد أن تسبب أعراضاً مرضية. تظهر الأعراض إذا ارتفعت المعدلات إلى أعلى

من ذلك ولكنها أعراض غير محددة، أهمها ضعف العضلات وفقدان الشهية والغثيان والإمساك والنحول والبوال والعطاش والتغيرات العقلية التي تتراوح بين الخمول والخرف.

العلامات الجسدية المميزة تظهر في العيون في شكل التهاب القرنية الشريطي (ترسبات الكلسيوم في حافة القرنية) وترسبات الكلسيوم في الملتحمة التي تظهر على شكل حطاطات صغيرة متلالئة في الشق الجفني. أما في التخطيط الكهربائي للقلب نجد قصراً في فاصل كيو ـ ت Q-T interval.

التشخيص التفريقي Differential Diagnosis

إن قياس كلسيوم البول لا يفيد في التشخيص التفريقي كما أن فسفات البلازما قد يكون مضللاً. وحسابات تصفية الفسفات phosphate clearance ليست أفضل من غيرها بكثير.

الأحوال المحيطة والمتزاملة والمقايسات الهرمونية والصور الشعاعية للعظام هي التي تثبت الأسباب. إن القائمة الكاملة لأسباب فرط الكلسمية طويلة للغاية ولكن الأسباب الهامة منها موضحة بالجدول رقم ٧ ـ ١.

جدول رقم ٧ ـ ١

أسباب مألوفة	أسباب غير مألوفة
فرط الدريقية	الغرناوية
أمراض خبيثة مصحوبة أو غير مصحوبة بنقائل عظمية	الانسمام بفيتامين د
	مدرات البول التيازيدية
	داء أديسون
	فرط الدرقية
	فرط الكلسمية في سن الرضاعة
	فرط الكلسمية العائلية الحميدة.

العــــلاج

فرط الكلسمية لا يتطلب علاجاً حتى تؤدى الاختبارات إلى تشخيص محدد وبعدها يتم علاج الداء الأولي.

أما العلاج الفوري لفرط الكلسمية الشديد الذي تصحبه أعراض هو:ـ

١ ــ تعويض نقص الماء والملح.

٢ ــ الكلورتيكويدات تساعد في حالة المرض الخبيث والغرناوية sarcoidosis والانسمام بفيتامين د.

٣ ــ الفسفات ويمكن تناولها فمويا في شكل فسفات الصوديوم في جرعة قدرها ٥٠٠ مليجرام من معدن الفسفور يعطي مرتين إلى ست مرات يوميا، ومفعوله سريع وفعال ونتائجه تستمر عدة أيام، أما استعماله لأمد طويل فقد يتسبب في تكلس الأنسجة الرخوة soft tissue.

٤ ــ الكلسيتونين قد يكون فعالا.

٥ ــ ميترمايسين.

نقص الكلسمية Hypocalcaemia

الملامح السريرية :

نقص الكلسمية الخفيف (٢,٠ مليمول في اللتر مثلا) لا يسبب أي أعراض. أما إذا كان أدنى من ذلك فيؤدي إلى المذل paraesthesiae حول الفم وفي الأطراف ثم مغص العضلات muscle cramps فالتكزز tetany (التشنجات المثنية المؤلمة painful flexor spasms) والاختلاجات convulsions. نقص الكلسمية الدائم طويلا أقل وضوحا وقد يأتي في شكل وسن lethargy ومغص وأعراض عقلية مقرونة بالإكتئاب depression والذهان psychosis أو بالصرع منفردا.

الاختباران السريريان الأساسيان لنقص الكلسمية مصممه للكشف عن التكزز الخفي **latent tetany**.

علامة شفوستك Chvostek's sign :

تحتوى على مراقبة تقلص عضلات الوجه في ركن الفم وفي الخدود نتيجة ضربة خفيفة على فروع العصبه الوجهيه عندما تخرج من الحافة الأمامية للغدة النكافية في ذلك الجانب من الوجه. بعض هذه الحركات قد تشاهد في كثير من الأصحاء ولكن التقلصات السريعة خاصة إذا كانت تتغير مع مرور الزمن فهي مميزة.

علامة تروسو Trousseau's sign :

تستنبط بنفخ كفه cuff مقياس ضغط الدم حول أعلى الذراع إلى أن يزيد عن ضغط الدم الانقباضي والانتظار على هذا الحال. التقلص العضلي في الساعد والذي يؤدي إلى المظهر المميز للطبيب المولد والذي نشاهده في حالات التكزز لا يظهر في الأصحاء في أقل من ثلاثة دقائق.

التشخيص التفريقي

١ ــ عوز فيتامين د Lack of vitamin D نتيجة لسوء التغذية (؟) أو عوز أشعة الشمس أو أمراض كلوية.
٢ ــ سوء الإمتصاص Malabsorption.
٣ ــ عيب الأنابيب الكلوية Renal tubular defects
٤ ــ قصور الدريقية.

إن نقص كلسيوم البلازما لأي سبب ما قد يؤدي إلى فرط الدريقية الثانوي لذا فإن ملامحه (تدني فسفات البلازما وارتفاع الفسفتاز القلوي) لاتساعد في التشخيص التفريقي. في حالات قصور الدريقية يميل فسفات البلازما إلى الإرتفاع بينما يكون هرمون الدريقية منخفضا ولكن هذه الظواهر قد تشير فقط إلى اخفاق الدريقية عن الاستجابة لنقص الكلسمية الناجم عن أسباب أخرى.

التشخيص النهائي يعتمد على وجود سبب محتمل أو عدمه أو ربما يعتمد على الاستجابة للعلاج.

العلاج:

إضافات الكلسيوم الفموي غير فعالة نسبيا ويحتاج المريض إلى أعداد كبيرة من الأقراص، إن الأقراص الفوارة أفضل من غيرها ويمكن أن يحصل المريض على ٤٠٠ مليجرام من الكلسيوم من كل قرص، وهنالك شراب متوفر. في المعالجة طويلة المدى يحتاج المريض إلى الكسيفيرول الفموي ومقدار الجرعة تحدده الحالة وسيتم بحث ذلك فيما بعد (انظر قصور الدريقية ص ١٦٧) ولا حوجة لاستعمال حقن الكسيفيرول.

علاج الحالات الغير طارئة هو علاج الداء المستبطن.

العلاج الطاريء هو حقن غلوكونات الكلسيوم المائي بتركيز ١٠٪ في الوريد ببطء. فالجرعة هي ١ - ٢ جرام أي ١٠ - ٢٠ مليلتر ويمكن تكرارها حسب ما تمليه الضرورة أو يمكن إعطاؤه بتسريب وريدي بطيء مخفف في الملح الفيزيولوجي. هناك خطورة قصوى من فرط تقدير الجرعات الذي قد يؤدي إلى اضطراب نظم القلب cardiac arrhythmias.

فرط الدريقية

يمكن التعرف على ثلاثة أنواع من فرط الدريقية. الشكل ٧ - ٤ يوضح معالمها الرئيسية.

فرط الدريقية		
أولي	↑كالسيوم البلازما	غدوم 90% / فرط التنسج 10%
ثانوي	↓كالسيوم البلازما	فرط التنسج
		↓
ثالثي	↑كالسيوم البلازما	غدوم

شكل ٧ - ٤ أنواع الدريقية الثلاث. اتجاه تغير معدل كلسيوم البلازما والمرضيات في الغدة الدريقية موضحة.

الأولى

سببه الإطلاق المفرط المستقل لهرمون الدريقية.

الملامح السريرية :

هذا الداء يصيب النساء أربع مرات أكثر من الرجال وعادة في منتصف العمر أو ما بعد ذلك. ويعتبر الآن من الحالات الشائعة نسبيا. والتاريخ الطبيعي للمرض يغطي سنوات طويلة ولكن لا ندري لماذا يختلف المسار اختلافاً كبيراً مع اختلاف الأشخاص.

عند التشخيص، حوالي نصف المرضى لا يشكون من أي عوارض مرضية ويكون كلسيوم البلازما قد تم قياسه أثناء التنظير screening أو عند إجراء الاختبارات لأمراض أخرى، أما بقية المرضى فيعانون من حصى كلوية renal calculi ولكن بعضهم يشكون من أعراض سببها المباشر فرط الكلسمية والتي تتضمن الفتور والضعف (خاصة ضعف العضلات الدانية)، والقهم ونقص الوزن والعطش والبوال والإمساك والخرف. وفي بعض الحالات النادرة قد يعانون من التقرح الهضمي peptic ulceration والتهاب البنكرياس وقليل من المرضى يعانون من أمراض عظمية. أن تشعيع العنق المسبق قد يكون من العوامل المؤهبة predisposing.

إن الفحص الجسدي لا يثبت التشخيص فنسبة كبيرة من المرضى يعانون من ارتفاع ضغط الدم ونسبة الإصابة بداء السكري أكثر مما يتوقع حدوثها بالمصادفة. كما يلاحظ التكلس القرني corneal calcification (انظر تحت فرط الكلسمية ص ١٥٦) والتشوه العظمي ولكن من غير الطبيعي وجود تورم دريقي محسوس في العنق.

المرضيات:

عادة نجد توزماً حميداً في إحدى الغدد الدريقية بينما تكون الأخرى ضامرة atrohpied وقلما يكون الورم سرطانياً. في ١٠ - ٢٠٪ من المرضى بعض أو كل الغدد تكون متضخمة نسبياً. وتحتوي الغدومات على الخلايا الرئيسية chief cells بينما نجد خلايا «بصفاء الماء» water clear في الغدد المتضخمة وعادة تكون

الصورة خليط بين الاثنين ولا يمكن تمييز فرط التنسج من الغدوم في كل الحالات لذا فهناك شك هل هي غدومات متعددة أم هي في الحقيقة غدد مفرطة التنسج، وقد يكون غدوم الدريقية جزءا من ورام غدومي صماوي متعدد multiple endocrine adenomatosis (انظر الفصل الثالث عشر).

قد تتغير الوظائف الأنبوبية التي عادة ما تكون معكوسة reversible، ولكن قد يحدث كلاس كلوي nephrocalcinosis وعطل كلوي دائم. إن ارتفاع كلسيوم البول يساعد على تكوين الحصى الكلوية.

لا محالة من وجود المرض العظمي لكنه عادة خفيف ولا يمكن اكتشافه بالصور الشعاعية العادية. قد وصفت الملامح سالفاً.

التشخيص:

ماعدا في الحالات التي تكون فيها التغيرات الشعاعية نمطية يمكن الاشتباه في التشخيص من الملامح السريرية ولكنها في كل الحالات تحتاج إلى الإثبات الكيميحيوي. كلسيوم البلازما هو المفتاح إلى التشخيص - يجب سحب الدم من المريض وهو صائم دون ركود وريدي venous stasis. المعدل العالي الدائم إلى أعلى من ٢,٦ مليمول في اللتر يعتبر مؤشراً هاماً ولكن في بعض الأحيان يتأرجح المعدل وقد يكون طبيعياً أحياناً أو حتى لفترات طويلة. لذا فإن تكرار قياس الكلسيوم على مدى عدة أشهر ضروري ومفيد ويقودنا للوصول إلى التشخيص بالابعاد والاستثناء exclusion لأنه في هذه الأثناء يمكن التأكد من عدم وجود مرض خبيث أو غرناوية sarcoidosis أو انسمام الكلسيفيرول، وقد يكون قياس معدل بروتين البلازما ضرورياً. فرط الكلسمية الخفيف قد يسببه ارتفاع في البروتينات أو قد يخفضه نقص البروتينات ويمكن تطبيق عامل التحويل conversion factor ولكن قليلاً ما نحتاج إليه (انظر صفحة ١٥٦)، قد يكون معدل هرمون الدريقية في البلازما مفيداً خاصة إذا كان مرتفعاً ارتفاعاً غير منطقي بالمقارنة مع كلسيوم البلازما ولكن المعدل قد لا يخرج من النطاق الطبيعي في كثير من الحالات.

انخفاض فسفات البلازما (أقل من ٨, ٠ مليمول في اللتر) متوقع ولكن المعدل طبيعي في أحوال كثيرة خاصة إذا تزامل معه قصور كلوي. فسفتاز البلازما طبيعي عادة إلا إذا وجد مرض عظمي واضح. إفراغ الكلسيوم البولي عال في كثير من الأحوال ولكن عوامل كثيرة تتحكم فيه خاصة الكمية التي يتعاطها المريض في غذائه والوظيفة الكلوية، لذا لا يمكن الاعتماد عليه.

أجريت اختبارات أخرى مثل كبت الكورتيكوستيرويدات والتعامل الكلوي للفوسفات ولكن لم تؤكد فائدتها.

العلاج:

وجد أن أعداداً متزايدة من المرضى الذين لا يعانون من أعراض أو أن شكواهم طفيفة أو متقطعة مصابون بفرط الدريقية. يلزمنا هذا بالتفكير في العلاج التحفظي. وبعض المرضى يعالجون بهذه الطريقة في الوقت الحاضر. هناك شك في سلامة اتباع هذا النهج وهنالك ادعاء بأن التلف الكلوي البطيء المتطور يجعل العلاج بالجراحة الزامياً. وبالرغم من ذلك فإن بعض المرضى يتحسنون بالعلاج التحفظي ويتجنبون المضايقات والمتاعب والأخطار وندبات الجراحة لسنين طويلة. إن المراقبة المنتظمة ومراجعة قياس كلسيوم البلازما وتقدير الوظيفة الكلوية أمر ضروري وهام. إن المرضى الذين عانوا من حصاة كلوية أكثر تعرضاً للخطر ويوصى بإجراء عملية جراحية لهم وحتى إذا رفضوا الجراحة قد تمر سنين طويلة قبل أن تتكون حصاة أخرى.

أي علاج طبي آخر باستثناء العلاج التحفظي لا يفيد كثيراً، ينصح البعض بإعطاء الايستروجين للنساء بعد الأياس ولكن قد لا يكون له أثر كبير، تناول فسفات الصوديوم قد يساعد في تخفيض كلسيوم البلازما ولكن هذا الأسلوب من العلاج يحمل مخاطر التكلس المتبذ ectopic calcification ولكن قد يكون مناسباً للاستعمال طويل المدى كمحاولة أخيرة.

العلاج النهائي والحاسم هو الجراحة، قد تكون العملية الجراحية صعبة.

إن تحديد موقع الورم قبل الجراحة مرضٍ نوعاً ما خاصة إذا كان الورم صغيراً وفي هذه الحالات يصبح توضيع الورم مفيداً للغاية. بدأت تظهر نجاحات التفرس الاشعاعي بينما الأمواج الفوق الصوتية والتفرس التصويري المقطعي CT scanning مازالت تحت الاختبار. قياس هرمون الدريقية في عينات الدم المأخوذة من الأوردة التي تنزح drain العنق قد يحدد مصدر الإنتاج المفرط.

من الأفضل أن يتأكد الجراح من كل الغدد بواسطة المقطع الجميدي frozen section بالاضافة إلى إزالة الورم، أما في حالة فرط التنسج hyperplasia فيترك جزءا من غدة واحدة في موضعه. إذالم يوجد ورم في العنق يجب استكشاف المنصف العلوي upper mediastinum وقد يكون من الضروري بضع القص sternotomy. الاستكشاف يخرب الطبقات النسيجية ويجعل العملية الجراحية الثانية أكثر وعورة لذا من الأجدر أن تكون العملية الأولى حاسمة.

أما في حالة المرضى الذين لا يعانون من مرض عظمي فلا يحتاجون لتحضير قبل إجراء العملية ولا داعي لتخفيض كلسيوم البلازما إلا إذا كان مرتفعاً ارتفاعاً يجعل المريض عرضياً. symptomatic. فرط الكلسمية الخفيف والمتوسط لا خطر منه أثناء التخدير. أما المرضى الذين يعانون من مرض عظمي فتناول الكلسيفيرول أو مستقلباته تقلل من شره الهيكل العظمي للكلسيوم مستقبلاً. بعد الجراحة يجب فحص المريض من أجل التكزز الخفي latent tetany وتكرار قياس كلسيوم البلازما. قد يحدث انخفاض في كلسيوم البلازما خلال إثنى عشرة ساعة ولكنه أكثر حدوثاً بعد عدة أيام، انخفاض الكلسيوم لأقل من المستوى الطبيعي مرض لأنه مؤشر لنجاح العملية ولكنه يجب منع أي انخفاض آخر بتناول الكلسيوم فموياً أو في الوريد مع الكلسيفيرول حسب ما تمليه الضرورة (انظر علاج قصور الدريقية ص ١٦٨).

إن متابعة المريض على المدى الطويل مرغوب فيها لاكتشاف الرجعة إذا بدرت. بعد إجراء العملية الناجحة تلتئم العظام تماماً وتوقعات الحياة تصبح طبيعية ولكن ارتفاع ضغط الدم والتلف الكلوي قد تدوم وتفسد النتيجة.

فرط الدريقية الثانوي

Secondary Hyperparathyroidism

يحدث عندما تنبه الدريقات لتفرز كميات فائضة من الهرمون نتيجة للانخفاض المستمر لكلسيوم البلازما لأي سبب من الأسباب.

الملامح السريرية :

الصورة التي يتمثل فيها فرط الدريقية الثانوي يسيطر عليها المرض المستبطن underlying disease. فرط الدريقية الثانوي يكتشف عادة كيميحيوياً ولكن الأشعة السينية للعظم قد تظهر ملامح شبيهة لتلك التي تظهر في فرط الدريقية الأولي بالإضافة إلى نزع المعدنة demineralization والكسور الكاذبة (انظر ص ١٥٤).

المرضيات والتشخيص Pathology and Diagnosis

هناك تضخم بسيط أو متوسط في جميع الغدد الدريقية مع أشكال نسجية متنوعة. من الغريب أنه في بعض المرضى خاصة الذين يعانون من اليوريمية لا نجد الاستجابة الدريقية الطبيعية فينخفض كلسيوم البلازما بدرجة ملحوظة تؤدي إلى التكزز. في حالة الاستجابة الدريقية الطبيعية يبقى كلسيوم البلازما قريباً من أو حتى في المدى الطبيعي، والتكزز نادر الحدوث. يمكن التوصل إلى تشخيص الحالة إذا كان الفسفتاز القلوي العظمي مرتفعاً في البلازما مع وجود أو عدم وجود صورة نمطية من الأشعة السينية للعظم وانخفاض قليل في معدل كلسيوم البلازما أو قد يكون المعدل طبيعياً، كلسيوم البول وفسفات البلازما متدنية ماعدا في حالة اليوريمية. التمييز بين فرط الدريقية الأولي والثاني يمكن الوصول إليه بمستوى معدل كلسيوم البلازما ولكن بعض الصعاب قد تنجم فالداء الأولي قد تصحبه كلسمية طبيعية والثانوي قد يسبب ارتفاعاً في الكلسيوم معارضاً بذلك المبادىء الفيزيولوجية.

العلاج :

هو معالجة الداء الأساسي أو الأولي مع محاولة زيادة كلسيوم البلازما بإعطاء إضافات الكلسيوم مصحوبا أو غير مصحوب بالكلسيفيرول. أما إذا كان علاج الداء الأساسي عسيراً يمكن التفكير في إزالة الدريقات لتفريج الداء العظمي المقعد crippling bone disease

فرط الدريقية الثالثي

Tertiary hyperparathyroidism

هذا المصطلح يطلق على الحالة التي ظاهرياً هي فرط الدريقية الأولى مع وجود ورم في مريض معروف بأنه يعاني من نقص الكلسمية لفترة طويلة والمفروض أن الاستجابة لهذا هي فرط التنسج الدريقي parathyroid hyperplasia (فرط الدريقية الثانوي)، ثم يتكون غدوم مستقل autonomous في غدة مفرطة التنسج. لا يمكن التمييز بين فرط الدريقية الأولي والثالثي في المرضى الذين يشاهدون لأول مرة وهم يعانون من اليوريمية وفرط الكلسمية.

فرط الكلسمية العائلي الحميد

Familial Benign Hypercalcaemia

هذا الداء النادر داء ضبغي جسدي سائد يقلد فرط الدريقية الأولى غير أن الغدد الدريقية تظهر طبيعية. أعراض معظم المرضى قليله ويكتشف الداء عادة بالتقصي الكيميحيوي. يميل كلسيوم البول إلى الإنخفاض وماغنيزيوم البلازما إلى الارتفاع ولكن هذه الملامح ليست واضحة لدرجة تساعد على التشخيص. يمكن التوصل إلى التشخيص في عائلة معروفة بالإصابة بهذا الداء غير أن الحالات المنفردة لايمكن تمييزها من فرط الدريقية الأولى إلا بعد فشل علاجها جراحيا.

فرط الكلسمية في الأمراض الخبيثه

Hypercalcaemia of Malignant Diseases

في المرضى الذين يراجعون المستشفيات العامة تتساوى نسبة هذه الحالات مع حالات فرط الدريقية الأولى. وهي سائدة في حالات سرطان الثدي والرئة وغير مألوفة مع سرطان الجهاز التناسلي والسبيل المعدي المعوي غير أنها قد تحدث مع أي شكل من أشكال الخباثة والأحداث الكيميحيوية غير معروفة. ويحتمل وجود عامل خلطي humoral في المرضى الذين يعانون من أورام صلبه بدون نقليات. مناعيا هذا العامل الخلطي ليس هرمون الدريقة ولكنه يلتحم بمستقبلات هرمون الدريقة وفي حالة وجود نقليات يبدو أن عاملا آخر قد يكون متورطا.

وقد يختلف هذا العامل الخلطي مرة أخرى في الخباثات الدموية مثل النقيوم myeloma واللمفوم lymphoma.

قصور الدريقية Hypoparathyroidism

الملامح السريرية:

معظم أعراض قصور الدريقية هي أعراض نقص الكلسمية (انظر ص ١٥٨) خاصة الصرع. في الشكل الولادي congenital قد يحدث تكلس العقد القاعدية basal ganglia وتخلف ذهني. بعد ذلك تصبح أظافر الأصابع هشة ويظهر الخمج المبيضي في الأظافر والبشرة كما أن الساد cataract مألوف في هذه الحالات. أما العلامات الجسدية فهي علامات التكزز الخفي (انظر ص ١٥٨). التعويض عن عوز الهرمون الدريقي قد يكون جيدا ويعيش المريض حياة طبيعية نسبيا لسنوات طويلة قبل ين يتم تشخيص المرض.

المسببات والمرضيات Aetiology and Pathology

أسباب جراحية: من أهم أسباب قصور الدريقية على الاطلاق هو تلف أو إزالة الغدد الدريقية أثناء جراحة الدرقية أو الحنجرة وقد تكون الحالة مؤقتة

لانقطاع متطلبات الغدد من الدم أو قد تكون دائمة .

سبب غامض idiopathic : هذا النوع نادر وربما يكون نتيجة لمناعة ذاتية تتلف الغدد الدريقية في سن مبكرة. لاتوجد مرضيات محددة لهذه الحالات سوى انعدام الغدد الدريقية .

التشخيص:

التشخيص يبنى على وجود انخفاض دائم في كلسيوم البلازما مقرونا بإخفاق في الإستجابة الدريقية التي توضحها معدلات فسفات البلازما الطبيعية أو المرتفعة ومعدلات الفوسفتاز القلوي الطبيعية . انعدام الإرتفاع في معدلات هرمون الدريقة في البلازما مهم أيضا. وجود الملامح المرضية الأخرى التي ذكرت من قبل قد تساعد في التشخيص كما لاتوجد تغييرات ثابتة في الهيكل العظمي .

العلاج:

العلاج الفوري هو تناول الكلسيوم فمويا أو في الوريد (انظر ص ١٦٠) ولكن العلاج طويل المدى يعتمد على تناول فيتامين د لينشط امتصاص الكلسيوم في الأمعاء للحفاظ على معدل طبيعي لكلسيوم البلازما وقد يحتاج المريض إلى جرعة كبيرة نسبيا من الكلسيفيرول ربما ليعوض عن الانتاج الضئيل ل ١ ـ ٢٥ ثنائي هيدروكسي كولكلسيفيرول نتيجة لعوز هرمون الدريقة . من المعقول أن تبدأ بـ ٢,٥ مليجرام (١٠٠,٠٠٠ وحدة) من الكلسيفيرول في اليوم ولكن جرعة الصيانة maintenance dose تتراوح بين ١,٢٥ إلى ٢,٥ مليجرام يومياً وقد نحتاج إلى تعديل أدق للجرعة . القرص القياسي يحتوي إما على ١,٢٥ مليجرام أو ٢,٥ مليجرام، لذا يجب توخي الحذر في وصفة الدواء كما أن تعاون المرضى ضروري للغاية.

التأثيرات تتراكم ببطء لذا قد تكون هنالك نزعات طويلة المدى في معدلات كلسيوم البلازما. عملياً لا جدوى من تغيير الجرعة في فترات أقل من

أسبوع وقياس كلسيوم البلازما بانتظام أمر ضروري خاصة في الأطوار الأولى ومن السهل جداً أن نحدث فرطاً في الكلسمية حتى بجرعات علاجية طبيعية، فمن الأفضل أن نحافظ على معدل كلسيوم البلازما في أسفل المدى الطبيعي. كما أن متطلبات المريض للكلسيفيرول قد تتغير لذا تصبح متابعة المريض على المدى الطويل ضرورية. المريض الذي يتناول طعامه طبيعياً لا تجدي إضافات الكلسيوم الفموية في علاجه وتناولها يصبح مملاً ويقل معها تعاون المريض لكن تناول الحليب قد يكون إضافة مفيدة لأن كل ٥٠٠ مليلتر تحتوي على حوالي ٦٠٠مليجرام من الكلسيوم. ١ ـ ٢٥ ثنائي هيدروكسي كولكلسيفيرول والمصنع ١ ـ ألفاً هيدروكسي كولكلسيفيرول متوفرة والثاني له نفس الفاعلية لأن هدركسلة ج ـ ٢٥ C-25 hydroxylatian تحدث بيسر في الكبد وفاعليتها تقارن بفاعلية الكلسيفيرول غير أن مفعولها أسرع كما أن جرعاتها أقل بكثير (١ ـ ٣ ميكروجرام في اليوم) ربما لعدم الحوجة إلى هيدركسلة ج ـ ١. أن استعمال هذه المستحضرات باهظة الثمن له ما يبرره في علاج الخثل العظمي الكلوي renal osteodystrophy ولكن في غير ذلك فإن أفضليتها على الكلسيفيرول لم تبرهن حتى الآن.

الإنــذار Prognosis

إن أمكن التحكم في كلسيوم البلازما والحفاظ عليه في المدى الطبيعي فمستقبل المريض مبشر.

قصور الدريقية الكاذب

Pseudo hypo-parathyroidism

في هذه الحالات النادرة نجد بعض أو كل الملامح الكيميحيوية التي نجدها في قصور الدريقية إلا أن معدل هرمون الدريقة قد يكون طبيعياً أو مرتفعاً، وقد يكون سبب ذلك عدم تحسس الأنسجة للهرمون وقد سجلت عدة أنواع ويمكن التوصل إلى التشخيص إذا وضح أن الكلية لا تستجيب لهرمون الدريقة الذي يحقن.

* * *

قراءة أخرى

Greenfield G.B. (1980) *Radiology of Bone Diseases*, 3rd edn. Lipicott. Philadelphia.

Juan D. (1979) Hypocalcemia. *Archives of Internal Medicine* **139**, 1166.

Kleeman K.E. & Kleeman C.R. (1985) Parathyroid hormone and calcitonin. *Contemporary Endocrinology* **2**, 247.

Lawson D.E.M. (1984) Rickets and osteomalacia. *Proceedings of the Nutrition Society* **43**, 249.

Lewin I.G. *et al.* (1978) Studies of hypoparathyroidism and pseudohypoparathyroidism. *Quarterly Journal of Medicine* **47**, 533.

Marz S.J. *et al.* (1982) Familial hypocalciuric hypercalcaemia: the relation to primary parathyroid hyperplasia. *New england Journal of Medicine* **307**, 416.

Mundy G.R. *et al.* (1984) The hypercalcaemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms. *New England Journal of Medicine* **310**, 1718.

Stanbury S.W. (1981) Vitamin D: metamorphosis from nutrient to hormonal system. *Proceedings of the Nutrition Society* **40**, 179.

Wells S.A.J. *et al.* (1980) Primary hyperparathyrodism. *Current Problems in Surgery* **17**, 398.

الفصل الثامن
النخامي والوطاء
Pituitary and Hypothalamus

التشريح
الوحدة الوطائية النخامية
Hypothalamic-Pituitary Unit

الوطاء هو منطقة تشريحية محددة تحديداً إعتباطياً تشتمل على أرضية البطين الثالث floor of third ventricle . أما الوظائف الصماوية لأجزاء الوطاء المختلفة في الإنسان فغير محددة تحديداً دقيقاً. الأوردة التي تخرج من البارزة الناصفة تتحد لتكون ضفيرة من الأوردة البابية portal veins في السويقة النخامية pituitary stalk التي تمد النخامي الأمامية (النخامي الغدية) بكل احتياجاتها من الدم تقريباً. هذا الجزء من النخامي ليست له وصائل عصبية تذكر. النواة فوق البصرية supra optic والأخرى جنيب البطين paraventricular لها مسالك عصبية nerve tracts ضخمة تمر خلال السويقة إلى الغدة النخامية الخلفية (النخامي العصبية) التي يزودها دم شرياني طبيعي. كما يوجد جزء صغير من النخامي متوسطاً بين الأمامية والخلفية، ولكن أهميته في الإنسان مشكوك فيها.

الغدة النخامية تزن ٠,٥ جرام عند البالغين وتقع في منخفض في العظم الوتدي sphenoid bone يسمى الحفرة النخامية pituitary fosso أو السرج التركي sella turcica . الغدة النخامية ليست لها محفظة وهي متصلة بالأجزاء المجاورة

مثل حجاب السرج diaphragma sellae من فوق والجدران الأنسيه medial walls للجيوب الكهفية الوريدية cavernous venous sinuses على الجنبين.

النخامي الأمامية تتكون من مزج من الخلايا المختلفة يمثل كل نوع فيها جهازاً قائماً بذاته لحد كبير. إن مصدر كل هرمون من هرمونات النخامي يمكن التعرف عليه بطرق نسجية خاصة ولكن التصنيفات القديمة المبنية على التفاعلات التلوينية staining reaction البسيطة ليست كافية وبالأخص الخلايا كارهة اللون، chromophobe التي قد تفرز هرمون النمو أو البرولكتين. إن توزيع الخلايا في النخامي ليس توزيعاً عشوائياً. فنجد أن الخلايا التي تفرز هرمون النمو والبرولكتين أغلبها موجود في أطراف الغدة بينما نجد في مركز الغدة الخلايا التي تفرز الموجه القشرية والموجه الدرقية (تيروتروبين) أما الخلايا التي تفرز موجه القند gonadotrophin فمنتشرة في كل أجزاء الغدة.

الوظائف

الهرمونات الوطائية

تصنع في الوطاء وتخزن في البارزة الناصفة median eminance ثم تطلق لتمر عن طريق الجهاز البابي الوريدي portal venous system إلى جيبانيات sinusoids النخامي الأمامية حيث تتحكم في فرز أو كبت إطلاق هرمونات النخامي الأمامية. الهرمونات الوطائية التي تم التعرف عليها حتى الآن هي:

الهرمونات المطلقة Releasing Hormones

١ ـ الهرمون المطلق للتيروتروبين Thyrotrophin releasing hormone (TRH) ثلاثي الببتيد tripeptide وهو أيضاً هرمون فعال في إطلاق البرولكتين.

٢ ـ الهرمون المطلق للهرمون موجه القند Gonadotrophin-releasing hormone (GnRH) وهو ديكاببتيد decapeptide ويطلق الهرمونين الموجهين للقند.

٣ ـ الهرمون المطلق لموجه القشرية Corticotrophin releasing Hormone (CRH)

وهو ببتيد مكون من ٤١ حمض أميني.

٤ ــ الهرمون المطلق لهرمون النمو (GHRH) ببتيد ضخم يوجد في عدة أشكال مع سلسلة طولها ٤٠ ـ ٤٤ حمض أميني.

الهرمونات المثبطة Inhibitary Hormones

١ ــ الهرمون المثبط لافراز هرمون النمو (سوماتوستاتين Somatostatin) Growth hormone release inhibitory hormone. هذه المادة العجيبة تم التعرف عليها في عدة أنسجة غير الوطاء مثل جزيرات البنكرياس. عندما يحقن السوماتوستاتين فإنه يحصر تأثير الهرمون المطلق للتيروتروبين TRH ويكبت إطلاق هرمون النمو والبرولكتين والأنسولين والغلوكاغون.

٢ ــ الهرمون المثبط لإفراز البرلكتين (دوبامين) Prolactin release inhibitory hormone- (dopamine) كذلك وجد الدوبامين في أنسجة غير الدماغ، ففي لب الكظر نجد أن الدوبامين هو سلف للنوارادرينالين والأدرينالين.

ملحوظة عن الهرمونات المطلقة والمثبطة

كل الهرمونات الوطائية المطلقة والمثبطة (أو كما يطلق عليها في بعض الأحيان «عوامل») تشكل جهازاً تحكمياً قد يحتوي على مكونات لم تكتشف بعد.

هرمونات النخامي الأمامية

Anterior Pituitary Hormones

في الإنسان تنتج النخامي الأمامية ستة هرمونات ببتيدية.

الهرمون المنبه للدرقية Thyroid Stimulating Hormone (أو التيروتروبين TSH)

فهو بروتين سكري مكون من سلسلتين من عديد الببتيد أ و ب. فالسلسلة أ هي التي توجد أيضاً في الهرمونين النخاميين المركبين من البروتين

السكري وهما الهرمون الملوتن والهرمون المنبه للجريب FSH (انظر بعده). ولكن الوظائف البيولوجية تكمن في السلسلة ب. أما تأثير التيروتروبين فعلى الغدة الدرقية فقط وله تأثير منبه لكل وظائف الغدة بما في ذلك امتصاص اليوديد وتركيب الهرمون والغلوبيولين الدرقي thyroglobulin وإطلاق الهرمون. التيروتروبين يزيد من طول ظهارة الجريب follicle epitheluim وحجم الغدة ووعائيتها vascularity.

الهرمون الملوتن Luteinzing hormone (LH) (أو الهرمون المنبه للخلايا الخلالية (interstitial cell stim. Hormone (ICSH)

خاصية هذا الهرمون أنه ينبه تكوين وافرازات الجسم الأصفر coprus luteum ويعمل مع الهرمون منبه الجريب (انظر بعده) ليعزز نمو الجريب ويسبب الإباضة ovulation كما أن الهرمون الملوتن ينبه خلايا ليدغ في الخصية لتركب وتفرز التستوستيرون.

الهرمون المنبه للجريب Follicle Stimulating Hormone (FSH)

ينبه نمو الجريب في المبيض. أما في الخصية فهو ينبه الظهارة الانتاشية -ger minal epithelium لأنابيب الخصية مؤدياً إلى الانطاف spermatogenesis.

(الهرمون الملوتن والهرمون المنبه للجريب كلاهما بروتين سكري مكون من سلستين أ و ب وتؤدي الأخيرة كل الوظائف البيولوجية).

هرمون النمو .G.H (أو موجه النمو Somatotrophin)

يتكون من عديد الببتيد ذو الـ ١٩١ حمض أميني ويشبه البرولكتين. وهو هرمون النخامي الأمامية الوحيد الذي يؤثر فيزيولوجياً على أنسجة عديدة. إن أسلوب عمل هرمون النمو غير مؤكد ولكن من المحتمل أنه يعمل على الكبد لينتج السوماتوميدنات somatomedins التي تتكون من ببتيدات بسيطة تحث النمو في أنسجة كثيرة. كما أن لها تأثيرات على استقلاب السكريات والدهون ولكن بالرغم من ذلك فإن هرمون النمو غير ضروري للحياة الطبيعية في البالغين.

برولكتين PRL

إن دوره الأساسي والأولى هو إنتاج الحليب ولكن له أيضاً تأثيرات هامة على الوظائف الجنسية والخصوبة.

البروبيوميلانوكورتين Proopiomelanocortin (POMC)

وهو سالف مكون من عديد الببتيد الضخم ينبه إفرازه الهرمون المطلق لموجه القشرية. ثم تتكسر السلسلة إلى أجزاء (مشتقات) تحمل أسماء مختلفة وتؤدي وظائف عديدة (شكل ٨ ـ ١) وأهم هذه المشتقات فيزيولوجيا الهرمون موجه قشرة الكظر. أما الهرمون منبه الخلايا الملانية Melanocyte Stimulating Hormone (MSH) فيعتم لون البشرة كما أن الأندورفين من الأفيونيات الدماغية الهامة. حتى الآن لم تحدد بوضوح وظائف المشتقات الأخرى مثل موجهات التشحم Lipotropins (LPH)..

موجهات التشحم بيتا　موجه قشرة الكظر　الببتيد الانتهائي «ن»　الببتيد المؤشر

اندورفين بيتا　موجعات التشحم غاما　منبه الخلايا الملانية بيتا

منبه الخلايا الملانية «ألفا»　ببتيد الفص المتوسط الشبيه بموجه القشرة

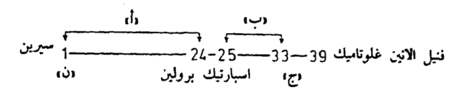
شكل ٨ ـ ١

رسم بياني للبروبيوميلانوكورتين الذي يتم شطره في النخامي ومواضع أخرى فينجم عن ذلك ببتيدات عديدة كما هو موضح ـ مثل الهرمون موجه قشرة الكظر وموجهات التشحم والهرمون منبه الخلية الملانية وببتيد الفص المتوسط الشبيه بموجه القشرية والأندورفين.

موجة قشرة الكظر Adrenocorticotrophin (ACTH)

عديد ببتيد مكون من ٣٩ حمض أميني وتعتمد فاعليته البيولوجية على الجزء ١ ـ ٢٤ بينما الجزء ٢٥ ـ ٣٣ يحتوي على الفروقات النوعية والمناوعة المناعية (شكل ٨ ـ ٢).

موجه قشرة الكظر ACTH ينبه نمو قشرة الكظر ويحول الكلسترول إلى برقنينولون مؤدياً إلى زيادة تكون الاستيرويدات steroidogenesis . كما أن له تأثيرات أخرى خارج الكظر ولكن قيمتها الفيزيولوجية في الإنسان غير مؤكدة.



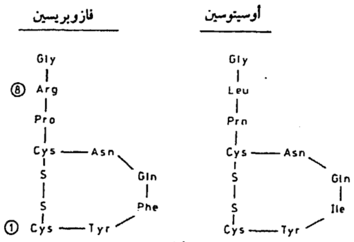
شكل ٨ ـ ٢

تركيب الهرمون موجه قشرة الكظر ـ الأرقام تشير إلى مواضع الأحماض الأمينية على طول سلسلة عديد الببتيد. النهايات «ن» و«ج» موضحة. الجزء «أ» يشير إلى المنطقة التي يكمن فيها النشاط البيولوجي. بينما الجزء «ب» هو منطقة المناوعة النوعية. سيرين = Ser، برولين = Pro، حمض الأسبارتيك = Asp، حمص الغلوتاميك = Glu، فنيل ألانين : Pne.

هرمونات النخامي الخلفية

Posterior Pituitary Hormones

هرمونات النخامي الخلفية اثنان متشابهان تشابهاً كبيراً وكلاهما ثماني ببتيد ـ الفازوبرسين (الهرمون مضاد الإبالة Anti-diuretic hormone ADH) والاوسيتوسين Oxytocin (شكل ٨ ـ ٣). تصنع هذه المواد في نوى الوطاء hypothalamic nuclei المتصلة بالنخامي العصبية neurohypophysis . الهرمونات مرتبطة بالبروتين نيوروفيسين neurophysin تمر من خلال محاور axons سبيل النخامي العصبية neurohpohyseal track في شكل حبيبات ثانوية secondary granules تتراكم في النخامي الخلفية ومن ثم تطلق في الدم.



شكل ٨ - ٣

تركيب الفازوبريسين والأوسيتوسين. غليسين = Gly، أرجنين = Arg، برولين = Pro، سيستين = Cys، أسباراجين = Asn، تيروزين = Tyr، لوسين = Leu، أيسولوسين = Ile، فنيل الانين = Phe، غلوتامين = Gln، ليزين فازوبريسين فيه ليزين بدلا من أرجنين ديزموبريسين هو ١ - ديزامينو ٨ - د أرجنين فازوبريسين.

الفازوبريسين Vasopressin

في جرعات كبيرة يمكن أن يؤدي الفازوبريسين إلى تقلص العضل الأملس smooth muscle فيرتفع ضغط الدم (لذا سمي هذا الاسم) ولكن وظيفته الفيزيولوجية الوحيدة على الكليون nephron حيث يعمل مضاداً للإبالة بزيادة نفوذية النبيب القاصي distal tubule والقناة الجامعة collecting duct للماء وبذلك يزيد تركيز البول وتخفيض كميته.

الأوسيتوسين Oxytocin

أما الأوسيتوسين فيعمل في الثدي ويؤدي إلى قذف الحليب milk ejection كما أنه يقلص عضل الرحم ويقذف الجنين أثناء الولادة. للأوسيتوسين نشاط شبيه بنشاط الفازوبرسين إذا توفر بكميات كبيرة ولكن دور الأوسيتوسين الفيزيولوجي أثناء الولادة مازال غامضاً. بعض المرضى الذين يعانون من الابالة التفهة يفقدون المقدرة على إفراز الأوسيتوسين وبالرغم من ذلك قد تتم الولادة طبيعياً وتلقائياً ربما بمساعدة الأوسيتوسين الذي تفرزه الوحدة الجنينية المشيمية.

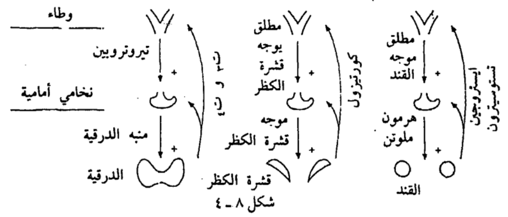
التحكم في وظيفة النخامي الأمامية

Control of Anterior Pituitary Function

إن التحكم في إفراز الهرمومات المختلفة يتم بواسطة عمليات معقدة شبه مستقلة ولكنها ليست مستقلة تماما. في ثلاثة هرمونات يوجد تلقيم راجع معروف. بمعنى أن نتاج العضو الصماوي النهائي يعدل إفراز المادة المنبهة (شكل ٨ ـ ٤). أما في هرمونات أخرى فالوضع مازال مبهما (شكل ٨ ـ ٥).

لا ندري لأي مدى تعمل الهرمونات «المحيطية»، هل بكبت إطلاق الهرمونات الوطائية أم أنها تقلل من حساسية خلايا النخامي للهرمونات الوطائية أم الأثنين معا. كما أن هذا الجهاز قد يختلف باختلاف الهرمونات.

عقاقير كثيرة وتغييرات كيميحيوية وعوامل انفعالية يمكن أن تؤثر على إفراز الهرمونات النخامية ولكن قد تتعدد مواقع الفعالية. إن النظم البيولوجي في إفراز الهرمونات النخامية يعمل بواسطة الوطاء ولكن مواضع نشوء هذه النظم في الإنسان غير محددة. الإنفعالات البدنية تؤدي إلى اطلاق هرمون النمو والبرولكتين والهرمون موجه قشرة الكظر. كما أن إطلاق الهرمونين الأخيرين يتبهه تناول الطعام خاصة البروتينات والأحماض الأمينية.



شكل ٨ ـ ٤

يوضح تنظيم وتعديل عروة تحكم التلقيم الراجع الوطائي النخامي للدرقية وقشرة الكظر والهرمونات الجنسية. الهرمون مطلق التيروتربين (TRH)، الهرمون منبه الدرقية (TSH). الهرمون المطلق للهرمون موجه قشرة الكظر (CRH). الهرمون موجه قشرة الكظر (ACTH).

الهرمون المنبه للدرقيه TSH

إن إطلاق الهرمون المنبه للدرقية ينبهه الهرمون المطلق للتيروتروبين TRH ولكننا لانعرف الكثير عن التحكم في إفراز الهرمون المطلق للتيروتروبين. لا يبدو أن الإنفعالات النفسية لها تأثير ملحوظ غير أن التعرض للبرد قد ينبه اطلاق الهرمون المطلق للتيروتروبين. قد يكون للهرمونات الدرقية تأثير مباشر على الوطاء لتكبت الهرمون المطلق للتيروتروبين. أن تناول ت ٤ فمويا له تأثير أكثر فعالية من ت٣ في هذا المجال. بالرغم من هذه الظاهرة يبدو أن ت٤ يتحول إلى ت٣ في النخامي وهو الذي يتحكم في التنظيم.

الهرمون موجه قشرة الكظر ACTH

إن اطلاق الهرمون موجه قشرة الكظر ينبهه الهرمون المطلق لموجه القشرية CRH الذي يفرز بنظم نهاري ملحوظ. أن إفراز الهرمون المطلق لموجه قشرة الكظر تنبهه عوامل كثيرة ومتعددة ولكن أهمها الضغوط الإنفعالية emotional stresses والخوف والإصابات الجسدية كالجراحة والخمج والتغيرات الكيميائية كنقص سكر الدم. وبالرغم من أن الهرمون موجه قشرة الكظر ينبه انتاج استيرويدات عديدة من قشرة الكظر إلا أن الكورتيزول والاستيرويدات السكرية الاصطناعية هي التي تتحكم في تعديل معدلات الهرمون موجه قشرة الكظر ACTH. ربما يتأتى ذلك نوعا ما عن طريق الهرمون المطلق لموجه القشرية ولكن في أغلب الأحيان يحدث ذلك نتيجة تأثيرات مباشرة على النخامي. إن حساسية النخامي للكورتيزول تختلف مع اختلاف معدلات الهرمون المطلق لموجه القشرية فإذا ازداد معدله تقل حساسية النخامي.

الهرمون الملوتن L.H

إن إطلاق الهرمون الملوتن ينبهه الهرمون المطلق للهرمون موجه القند. وللهرمون المطلق للهرمون موجه القند نظم نهاري قد تتحكم فيه عوامل انفعالية وتغيرات في وزن الجسم أيضاً. إن إفراز الهرمون الملوتن يتحكم فيه ويكيفه الاستراديول oestradiol والتستوستيرون Testesterone ومضاهئات اصنطاعية

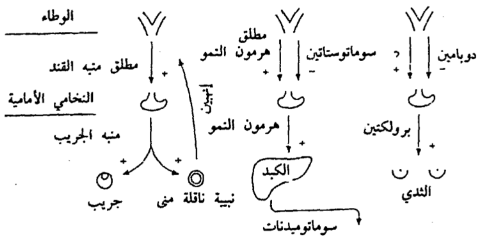
synthetic analogues عديدة كلها تعمل عن طريق النخامي والوطاء. إن أبرز تغير في إفراز الهرمون الملوتن هي القفذة المفاجئة التي تحدث في منتصف الدورة الحيضية وتعزى إلى زيادة حساسية النخامي للهرمون المطلق للهرمون موجه القند والتي يتسبب فيها الأيستروجين ولكن قد يشمل ذلك الوطاء كذلك.

الهرمون المنبه للجريب FSH

إطلاق الهرمون المنبه للجريب ينبهه الهرمون المطلق للهرمون منبه القند. بالرغم من ذلك في بعض الأحيان يطلق الهرمون المنبه للجريب منفصلاً عن الهرمون الملوتن ولكن كيف يحدث ذلك لا ندري. يمكن كبت الهرمون المنبه للجريب بالهرمونات الجنسية ولكن من ناحية أخرى فإن تدمير ظهارة ناقل المني seminiferous epithelium تؤدي إلى زيادة إفراز الهرمون المنبه للجريب بالرغم من معدلات التستوستيرون العادية. لذا يفترض وجود مثبط للهرمون المنبه الجريب يدعى «انهبين inhibin» تفرزه ظهارة ناقل المني والمبيض وأن هذا المركب يكمل حلقة التلقيم في التحكم على إفراز الهرمون المنبه للجريب. هنالك بعض التقدم في عزل الأنهبين ولكن تركيبه مازال مبهماً.

هرمون النمو .G. H

إن إفراز هرمون النمو ينبهه الهرمون المطلق لهرمون النمو GHRH ويكبته السوماتوستاتين somatostatin بالرغم من أن الدور الفيزيولوجي لهذه المواد مازال مبهماً. أن بعض العوامل البيئية تؤدي إلى إفراز هرمون النمو كبداية النوم والضغوط والمجهود الجسدي ونقص سكر الدم وتناول الأحماض الأمينية. لا يوجد تلقيم راجع مؤكد ولكن هرمون النمو نفسه قد يؤثر على الوطاء كما أن السوماتومدين «ج» قد يؤثر على النخامي والوطاء أيضاً.



شكل ٨ ـ ٥

يوضح الترابط الوطائي النخامي الذي مازالت فيه عروات التلقيم الراجع مبهمة أو غير معروفة. الهرمون مطلق الهرمون موجه القند (GnRH). الهرمون منبه الجريب (FSH).. الهرمون مطلق هرمون النمو (GHRH). هرمون النمو (GH). دوبامين (Dop). برولكتين (PRL).

البر ولكتين PRl

إن إطلاق البرولكتين يتم التحكم فيه بأسلوب قد يكون مختلفاً عن الأساليب المتبعة في هرمونات النخامي الأخرى فمن المحتمل وجود عدة عوامل مطلقة للبرولكتين ولكن أهميتها الفيزيولوجية غير مؤكدة. المفعول الأساسي للوطاء هو كبت افراز البرولكتين والعامل الرئيسي هو الدوبامين. إن إفراز البرولكتين يحدث نتيجة للانفعال ومنعكس الرضاع suckling.

التحكم في وظائف النخامي الخلفية

Control of Posterior Pituitary Function

الهرمون مضاد الاباله ADH تتحكم فيه بدرجة كبيرة مستقبلات التناضح osmoreceptors الموجودة في الوطاء الأمامي وهي تستجيب لتغيرات طفيفه في ازمولية البلازما osmolality of plasma كما ينبهه نقص حجم البلازما والنيكوتين وعقاقير أخرى أما تناول الكحول فيقلل إفرازه.

إفراز الاوسيتوسين مستقل عن إفراز الهرمون مضاد الابـاله والجهـاز الذي يتحكم فيه عصبي جزئيا كما هو الحال في «منعكس الحلمة» «nipple reflex» الذي يؤدي إلى الإطلاق السريع للاوسيتوسين كلما بدأت عملية الرضاع.

تقييم وظائف النخامي الأمامية

Assessment of Anterior Pituitary Function

يمكن إنجاز هذا التقييم على أربعة مستويات من التعقيـد تناسب الأحـوال السائدة. وتتحقق المعلومات الدقيقة مع إجراء المستويات المتعاقبة من التقييم.

التقييم السريري

إذا كان نمو الطفل طبيعيا وكان البلوغ طبيعيـا أو إذا كان البـالغ طبيعيـا في طوله ووزنه ويمارس حياة جنسية طبيعية يستبعد وجود خلل في النخامي.

التقييم الغير مباشر

يمكن أن يستنتـج أن إفراز هـرمونـات النخامي الأمـامية طبيعيـة إذا كانت وظائف الأعضاء الانتهائية طبيعية أي:

معدل ت٤ في البلازما	التيروتروبين
الاباضة Ovulation	الهرمون الملوتن والهرمون منبه الجريب LH and FSH
الانطاف spermatogenesis	الهرمون الملوتن والهرمون منبه الجريب LH and FSH
معدل كورتيزول البلازما	الهرمون منبه قشرة الكظر ACTH
عمر العظم	مرتبط بالهرمونات الجنسية وت٤ وهرمون النمو

تقييم مباشر ساكن Direct, Static

المقايسات الروتينية متاحة لمقايسة جميع الهرمونات المنمية في البلازما trophic hormones ولكن بعض النتائج المنفردة محدودة القيمة نتيجة للتقلبات الواسعة في معدلات بعض الهرمونات أثناء النوم ونتيجة للظروف المحيطة أيضا.

التيروتروبين ـ الهرمون المنبه للدرقية TSH

نجد مستويات متدنية في حالات فرط الدرقية ومرتفعة في قصور الدرقية.

الهرمون الملوتن والهرمون المنبه الجريب

المعدلات الطبيعية متغيرة وهي منخفضة نسبيا إذا ما قورنت بحساسية الأساليب التي تتبع حاليا في مقايستها لذا فإن عوز أي منها لا يمكن اكتشافه بسهولة. الهرمون المنبه الجريب يرتفع بعد الأياس menopause أو إذا تدمرت النبيبات ناقلة المني تدميرا شديدا. أما الهرمون الملوتن فيرتفع ارتفاعا حادا في القمة النصفية للدورة الحيضية وبعد الأياس ومع قصور خلية ليدغ Leydig cell.

الهرمون المنبه قشرة الكظر

مقايسته صعبة نوعا ما كما أنه يتحلل بسرعة إن لم تفصل البلازما في الحال وتحفظ مجمدة. لهذه الأسباب يفضل تقدير مستوى الهرمون موجه قشرة الكظر بطريقة غير مباشرة وهي قياس معدل الكورتيزول.

هرمون النمو

المعدل الطبيعي عندما يكون المريض صائما وهاجعا عال في الذكور (أكثر من ٢٥ ملي وحدة في اللتر 25 mu/1) ومنخفض في الإناث (أقل من ١٥ ملي وحدة في اللتر 15 mu/1).

البرولكتين PRL

المعدلات الهجوعية resting levels مؤشر مفيد لحالات أورام النخامي

المؤكدة والمشتبه فيها ومفيدة لاستقصاء الضهي الثانوي أو العقم.

التقييم المباشر، الدينمي Direct, dynamic

توجد عدة اختبارات دينمية مفيدة لتقييم إطلاق الهرمونات المنمية trophic hormone release ولكنها باهظة التكاليف ويجب ألا تجري إلا عند الضرورة القصوى.

. الهرمون منبه الدرقية

يطلق بعد حقن الهرمون مطلق التيروتروبين في الوريد (أنظر الفصل السادس).

الهرمون الملوتن والهرمون منبه الجريب

كلاهما يطلق بعد حقن الهرمون مطلق الهرمون منبه القند في الوريد. إن العلاج السابق بالاستيرويدات الجنسية قد يضيف معلومات أخرى.

الهرمون منبه قشرة الكظر

يطلق بعد التعرض للانفعالات وقد استخدمت عدة اختبارات لكن اختبار نقص سكر الدم بعد تناول الأنسولين هو الاختبار المفضل في الوقت الحاضر غير أن استعمال الهرمون مطلق الهرمون منبه قشرة الكظر CRH يجري تقييمه الآن.

هرمون النمو

كبت إفراز هرمون النمو يحدثه ارتفاع في غلوكوز الدم ويمكن تقييم ذلك أثناء اختبار تحمل الغلوكوز المعياري (أنظر الفصل الثالث ـ وأنظر بعده تحت ضخامة النهايات) (أنظر ص ١٩٤) يمكن اختبار تنبيه إفراز هرمون النمو تحت ظروف كثيرة منها النوم وتناول البروتين المحلمه hydrolysed فمويا والأرجنين بالوريد ونقص سكر الدم. ويمكن الوصول إلى الأخير أي نقص سكر الدم بعد ٤ ـ ٥ ساعات من إعطاء جرعة غلوكوز (هذا منبه خفيف ولكنه آمن) أو بعد

إعطاء أنسولين. إن الاستجابة الإيجابية لهذه المنبهات تعتبر دليلا مقنعا لإفراز طبيعي لهرمون النمو ولكن النتيجة السلبية مبهمة الفائدة. يجب التأكد من فشل الاستجابة بعد التعرض لكربين أساسين على الأقل قبل أن نستنتج أن إفراز هرمون النمو به خلل.

البرولكتين

قد يلاحظ إفرازه بعد إعطاء الهرمون مطلق التيروتروبين.

التقصي في الممارسات العملية Testing in practice

تجرى الاختبارات في الصباح ويكون المريض هاجعا وصائما ومن الأفضل إدخال قنى ثابتة indwelling cannula في الوريد وأخذ عينتين قاعديتين baseline في فترة ١٥ دقيقة قبل بدء التنبيه. إن حقن الهرمون مطلق الهرمون منبه القند يبدو آمنا أما الهرمون مطلق التيروتروبين قد يسبب بعض الأعراض الطفيفة كارتفاع الضغط الحاد مما يستدعي حقنه ببطيء على مدى دقيقتين أو ثلاث. وقد تكون له بعض المخاطر في حالات أورام النخامي.

إن نقص سكر الدم نتيجة لحقن الأنسولين له مخاطره الكامنة لذا يجب مراقبة المريض مراقبة دقيقة. وألا يجري الاختبار في حالات قصور الكظرية لارتفاع حساسية هؤلاء المرضى لمفعول الأنسولين. كما أن هذا الاختبار محظور عند كبار المرضى والذين يعانون من الأمراض القلبية الوعائية والمخية الوعائية الرئيسية أو من النوبات.

قد يكون ضروريا ظهور أعراض وعلامات نقص غلوكوز الدم للتأكد من أن التنبيه كان كافيا. عند تعرض المريض إلى ضائقة ما يجب إيقاف نقص جلوكوز الدم فورا بإعطاء الجلوكوز وريديا بدون أن نستهين بفوائد النتائج التي نحصل عليها.

ملحوظة: في حالة إعطاء المريض أنسولين يجب التأكد من وجود الغلوكوز الوريدي والهيدروكورتيزون في متناول اليد للاستعمال الفوري ويجب أن لا يترك

المريض دون مراقبة وبعد الاختبار يجب تغذية المريض ولا يطلق سراحه من المراقبة إلا بعد التأكد أنه تعدى كل مخاطر نقص جلوكوز الدم.

الاختبارات الموحدة Combined Testing

بما أن أجهزة الهرمونات الموجهة أجهزة قائمة بذاتها يمكن فحصها منفصلة ولكن في وقت واحد فتحقن المنبهات في الوريد ببطء وبالتوالي:

١ ـ الأنسولين الذواب يعطى من حقنة أنسولين
جرعة الأنسولين ١٥ , ٠ وحدة لكل كيلوجرام من وزن الجسم (يجب تقليص هذه الجرعة إلى ١ , ٠ وحدة لكل كيلوجرام من وزن الجسم عند الاشتباه في قصور النخامي وتزاد الجرعة إلى ٢ , ٠ أو ٣ , ٠ وحدة للكيلوجرام الواحد في حالة السمنة.

٢ ـ الهرمون المطلق للتيروتروبين ٢٠٠ ميكروجرام.

٣ ـ الهرمون المطلق للهرمون منبه القند ١٠٠ ميكروجرام.

تؤخذ عينات الدم بعد ٢٠ و٤٠ و٦٠ دقيقة لمقايسة الهرمون الملوتن والهرمون منبه الجريبات والهرمون منبه الدرقية وهرمون النمو (أو البرولكتين) والغلوكوز والكورتيزول كما يمكن إسقاط أجزاء من هذه الاختبارات الموحدة إذا دعت الضرورة.

تفسير النتائج

المعدلات الأساسية تتغير حسب الظروف وفي العادة يمكن توقع ارتفاع معدل الهرمون إلى الضعف في الحالات الطبيعية ولكن قد يكون التفسير صعبا. كما أن هذه الاختبارات لا تفرق بين القصور الوطائي والعيوب النخامية.

تقييم وظيفة النخامي الخلفية

الهرمون مضاد الابالة

يمكن قياس معدل الهرمون في البلازما بالمقايسة المناعية. وهذه المقايسة

مفيدة للغاية أثناء التغيرات التي تطرأ على ميزان السوائل في الجسم لملاحظة إذا ما كانت معدلات الهرمون تستجيب استجابة ملائمة للتغيرات التي تطرأ على ازمولية البلازما. لا يوجد ما يبرر إجراء هذا الاختبار لأن الاختبار الذي سيأتي ذكره فيما بعد يكفي للوصول إلى النتائج المرجوه.

اختبار حرمان الماء Water deprivation test

يوزن المريض وتؤخذ عينة الدم ثم يحرم من تناول أي طعام رطب أو تناول أي سائل (تحت مراقبة شديدة) لمدة ٨ ساعات. بعد مضي هذا الوقت لا ينقص وزن الشخص أكثر من ٣٪ بينما ترتفع ازمولية البول إلى أكثر من ٦٠٠ مليمول للكيلوجرام ولا ترتفع ازمولية البلازمة إلى أكثر من ٣٠٠ مليمول في الكيلوجرام. أما في حالة نقص الهرمون مضاد الابااله فإن ازمولية البول تبقى أقل من ٣٠٠ مليمول في الكيلوجرام وازمولية البلازما أكثر من ٣٠٠ مليمول في الكيلوجرام.

أمراض النخامي الأمامية

بالرغم من أن الخلل الوظيفي للوحدة الوطائية النخامية Hypothalamic Pituitary Unit شائع الحدوث خاصة فيما يتعلق بالدورة الحيضية والخصوبة فإن أمراض النخامي الكبرى التي تؤثر على الصحة العامة نادرة نسبيا.

قصور النخامي

عندما يحدث فقدان عام لوظيفة النخامي الأمامية يستعمل المصطلح «قصور النخامي الشامل». ليس بالضرورة أن يكون فقدان إفراز الهرمونات متناسقا لذا فإن الملامح السريرية مختلفة ومتغيرة.

الملامح السريرية

تعتمد على عمر المريض، ففي الأطفال ينخفض معدل النمو الطولي ويصحبه قصور البلوغ (أنظر بعده) أما في خريف العمر والكهولة middle age فالبداية مخاتلة insidious مع قصور في الصحة العامة وفقدان النشاط وزيادة

طفيفة في الوزن وإخفاق الحيض أو القدرة الجنسية. أما في كبار السن فالملامح أقل وضوحا وقد لا تلاحظ ومن النادر جدا أن يكون عطل النخامي حادا. في مثل هذه الحالات تظهر على المريض ملامح واضحة لقصور الدرقية وقصور الكظريةوقد يعاني بعض المرضى من نقص سكر الدم والغيبوبة (السبات). وعند فحص المريض نجده وسنانا كسولا lethargic وشاحبا نتيجة لفقر الدم وفقدان الصباغ Pigmentation ويقل أو ينعدم الشعر في الجزع والإبطين والعانة Pubic ويصبح شعر اللحية في الرجال خفيفا والأعضاء التناسلية ضامرة ولكن قد يبدو الثديان طبيعيان وتقل سرعة المنعكس الوتري (نتيجة لقصور الدرقية) وينخفض ضغط الدم وحتى إذا تزامل قصور النخامي الخلفية لن تحدث البوالة التفهمة diabetes insipidus نسبة لنقص الكورتزول.

السببيات

يجب أن تتعطل الغدة بأكملها تقريبا قبل أن تفقد وظيفتها.

الاحتشاء

إن الصدمة الوليدية الشديدة obstetric shock والنزف بعد الوضع قد يؤديان إلى احتشاء النخامي الأمامية (متلازمة شيهان) التي قد تضخمت أثناء الحمل. وقد تكون الحالة واضحة في حينها نسبة لقصور الألبان lactation والحيض أو قد تعمل بعض بقايا النخامي لفترة ثم تخفق فيها بعد. من الأسباب الأخرى التهاب السحايا أو كسر في الجمجمة أو المرض المخي الوعائي cerebovascular disease.

التلف

قد تتلف الغدة جراحياً أو بزرع البذور المشعة أو بالاشعاع الخارجي. الأورام النخامية خاصة السريعة النمو قد تؤدي إلى فشل النخامي الشامل ولكن العطل جزئي في أغلب الحالات. كما قد تتسبب الأورام القريبة من النخامي

parapituitary كالورم القحفي البلعومي craniopharyngioma والورم السحائي meningioma في قصور النخامي ربما بتدميرها للوطاء أو سويقة النخامي. أورام النخامي قليلاً ما تتسبب في قصور النخامي.

الارتشاح

قد تتلف النخامي بالحبيبومات المزمنة chronic granulomas أو الغرناوية sarcoidosis أو التشحم lipoidosis.

التشخيص

إن ظهور القصور في الأعضاء الانتهائية يوحي بالتشخيص مثل انخفاض معدلات ت ٤ والكورتيزول في البلازما مع انخفاض في معدلات الهرمونات الموجهة وقد يكون غلوكوز الدم منخفضاً ولا يستجيب أو تقل استجابته للمنبهات المختلفة (انظر قبله). إن التغيرات قد لا تكون متناسقة لذا يجب تقييم كل وظيفة على حدة وقد نجد دلائل لمرض عام (مثل الغرناوية) أو دلائل شعاعية تظهر إتساعاً أو تلفاً عظمياً أو تكلساً في السرج Sella. كما أن التفرس المقطعي بالحاسوب CT scanning قد يظهر ورماً أو علامات مرضية أخرى في السرج.

العلاج

العلاج يتكون من التطبيب الاستبدالي replacement therapy بهرمونات الأعضاء الانتهائية ومن المهم أن يبدأ العلاج بالهيدروكورتيزون والتيروكسين معاً لأن إعطاء التيروكسين منفرداً قد يؤدي إلى نوبة قصور الكظرية. الجرعات اليومية المناسبة هي ٣٠ م ج من الهيدروكورتيزون، ٢٠٠ م ج من ت ٤ ولا داعي لبدء العلاج تدريجياً. ولا داعي لتناول أي ستيرويد آخر مستبقى للملح ولكن وبنفس القدر كل الكورتيكوستيرويدات المصنعة ذات المفعول الضعيف لاستبقاء الأملاح غير مناسبة. العلاج بالاستيرويدات الجنسية يوصى به للمرضى صغار السن لإعادة الكرع libido ولهذا العلاج مفعول وقائي يقي المريض من تخلخل العظام osteoporosis. ولكن إلى متى يجب الاستمرار في العلاج؟ هذا سؤال لا توجد

الأدلة الكافية للإجابة عليه. يمكن الحفاظ على الخصوبة بالهرمونات الموجهة أما في حالة علاج الدرقية والكظرية الاستبدالي لا تستعمل الهرمونات الموجهة لأن التحقين موعج وغير ملائم.

الإنذار

في المقام الأول يعتمد الانذار على الداء المستبطن underlying disease. إن توقعات الحياة طبيعية في حالات قصور النخامي التي يتم علاجها ولكن تصبح الحاجة ملحة لزيادة الاستيرويد في حالة الوطأة والانفعال.

القهم العصابي Anorexia nervosa

إن التشخيص التفريقي differential diagnosis بين قصور النخامي والقهم العصابي قد يذكر أحياناً ولكن يجب ألا يثار الجدل حوله لأن المعلم الوحيد في كلتا الحالتين هو الضهي الثانوي secondary amenorrhoea. الشهية للأكل ضعيفة في حالات قصور النخامي ولكنها ليست أكثر سوءا ولا يوجد كره أو بغض للأكل ولا وجود لمعالم اضطرابات نفسية وقليلاً ما ينقص وزن المريض. إن سلوك مريض القهم العصابي عكس سلوك مريض قصور النخامي فهو يقظ ونشط ومفعم بالحيوية. في القهم العصابي يبقى شعر الجزع طبيعياً ويزداد في الأطراف. بعض التغييرات الدقيقة في الوظائف الوطائية النخامية قد تلاحظ في القهم العصابي ولكن يبدو أنها نتاج للمخمصة والمرض العقلي.

قصور النخامي الانتقائي
Selective hypopituitarism

قد يحدث الاخفاق في إفراز أحد أو أكثر من هرمونات النخامي مع الحفاظ بوظيفة بقية الغدة. قد يكون العطب في بعض الأحيان وطائياً خاصة فيما يتعلق بالهرمونات موجهة القند. كما أن نقص هرمون النمو المنفرد معروف ومألوف ولكن النقص المنفرد للهرمونات الأخرى نادر جداً. الملامح السريرية هي ملامح قصور الغدد الانتهائية والسببيات غير معروفة.

أورام النخامي

أورام النخامي تمثل ١٠٪ من جميع الأورام داخل القحف intracranial tumours . كما هو الحال في أورام الغدد الصماء فإن النوع السائد هو الغدوم الحميد benign adenoma ولكن الأورام الاجتياحية invasive قد توجد أيضاً. العديد من الغدومات يحتفظ بالمقدرة على افراز الهرمونات ولكنها تفلت عادة من التحكم الفيزيولوجي. قد تكون الغدومات منفردة أو متعددة. الغدوم الصغير الذي لا يتسبب في تضخم السرج التركي يسمى بالغدوم المجهري أما إذا تضخم السرج فيسمى بالغدوم الضخم.

المرضيات

إن السمة النسجية لأورام النخامي متعددة وكثيراً ما تكون مختلطة. النوع السائد هو الأورام التي تتكون من الخلايا كارهة اللون ولكنها قد تكون أوراماً فارزة. الأورام الأخرى قد تسود فيها الخلايا الحمضية acidophil أو الأسسية basophil وقد يحدث تغيير زجاجي hyaline change وتليف نتيجة للخمج.

التشخيص

يمكن تحديد وجود الأورام بالأشعة أو الاستكشاف الجراحي. إن عيب المجال البصري الذي لا يواكبه تغيرات شعاعية بعيد الاحتمال. يمكن تحديد وظيفة الورم الكيميحيوية بالاختبارات سالفة الذكر (انظر صفحة ١٨٢).

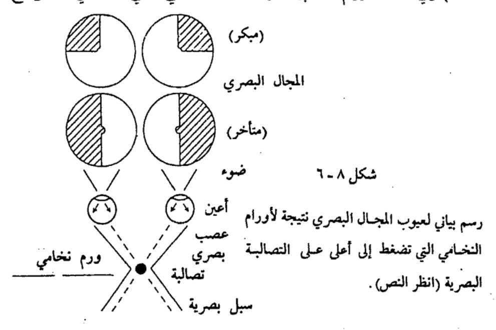
التشخيص الشعاعي

صورة السرج التركي الجانبية «المخروطة coned» مناسبة في حالة المسح أو الفحص المبدئي. إن مساحة السرج الكلية في البالغين يجب ألا تزيد عن ١٣٠ مليمتر مربع وشكله قد يكون مستديراً موحياً بانتفاخه حتى ولو بقيت المساحة الكلية طبيعية. إن الفحص الشعاعي الحاسم هو التفرس المقطعي بالحاسوب CT Scanning . ففي الأونة الأخيرة استحدثت بعض الماكينات التي تصدر صوراً توضح الغدومات المجهرية داخل الغدة كما توضح أيضاً مدى امتداد الغدة الضخمة فوق السرج.

الضغط الموضعي

معظم الأورام النخامية تنمو على مدى سنوات عديدة والضغط المستمر على حائط السرج التركي يغير تركيبه العظمي حتى تتوسع الحفرة fossa مع الحفاظ على النواقىء السريرية الخلفية. قد يكون امتداد الورم إلى الأسفل غير متناظر وقد ينتشر إلى أعلى حتى يشمل التصالبه البصرية optic chiasma. عيوب المجال البصري الغير متناظرة يمكن اكتشافها بقياس مجال البصر. أما ارتفاع الضغط داخل القحف intracranial pressure ووذمة الحليمة البصرية فنادرة.

إن التركيب الداخلي للتصالبة البصرية معقد ووضعها الحقيقي فوق السرج التركي متغير لذا فإن عيوب المجال البصري الناتجة عن أورام النخامي غير متناسقة. إن الأعصاب التي تأتي من النصفين الصدغيين للشبكية لا تعبر خط الوسط لذا فإنها لا تتلف أما تلك التي تأتي من النصفين الانفيين للشبكية فتعبر خط الوسط لذا فهي معرضة للتلف. الأعصاب التي تأتي من الأرباع الأنفية السفلى للشبكية تمر في أسفل التصالبة لذا فإنها أول الأعصاب المعرضة للتلف وأول العيوب البصرية هي التي تحدث في المجالات الصدغية العليا (شكل ٨ ـ ٦) وفي حالة الأورام الأكبر حجماً قد يحدث عمي شقي صدغي كامل مع



شكل ٨ ـ ٦

رسم بياني لعيوب المجال البصري نتيجة لأورام النخامي التي تضغط إلى أعلى على التصالبة البصرية (انظر النص).

فقـدان البصر البقعي macular vision ولكن في الواقـع نجـد أن التغيـيرات غـير متناظرة.

العواقب الوظيفية للأورام النخامية

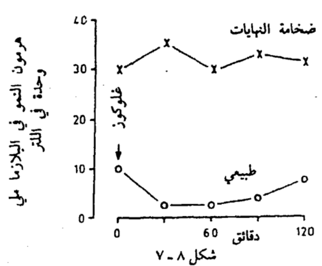
Functional Consequencies of Pituitary Tumours

عدة متلازمات صماوية تحدث نتيجة للأورام النخامية يحددها الهرمون الموجه الذي يفرز بغزارة. فقد يكون السبب هرموناً واحداً ولكن في بعض الحالات النادرة قد يتسبب فيها عدة هرمونات. أما بقية وظائف النخامي قد تبقى طبيعية في كثير من المرضى ماعدا بعض الوظائف الأخرى التي قد تتأثر أحياناً خاصة في حالة الأورام الفارزه للبرولكتين. قد ينجم قصور النخامي الشامل نتيجة للاحتشاء infarction أو الضغط على الغدة من ورم ضخم أو من الضغط على السويقة.

ضخامة النهايات Acromegaly

ضخامة النهايات تحدث نتيجة لورم نخامي فارز لهرمون النمو وتحدث في كلا الجنسين في سن مبكرة أو في مقتبل العمر. ولكن من النادر جداً أن تحدث عند الأطفال فتؤدي إلى العملقة gigantism. ومن الأعراض تغييرات في ملامح الوجه وتضخم الأيدي والأقدام. متلازمة النفق الرسغي مألوفة في هذه الحالات وقد يشكو المريض من فرط العرق وفقدان الكرع واضطرابات في الحيض. ومن الملامح الأخرى التهاب المفاصل وألم الظهر وعيوب المجال البصري. عند الفحص نجد جميع الملامح المميزة للمرض في معظم المرضى كما أن فحص الصور الفوتوغرافية القديمة يساعد كثيراً. فأنسجة الوجه غليظة وخشنة ومطوية فتظهر الشقوق العميقة وتصبح الأنف والشفاة واللسان غليظة. تضخم الفك يؤدي إلى العضة الأمامية. والأيدي ضخمة والأصابع عريضة. والقفص الصدري قد يكون ضخماً والكبد محسوسة. الصور الشعاعية توضح تضخم الفك والجيوب الجبهية و«عنقدة» السلاميات النهائية ووسادة العقب غليظة والسرج التركي متضخم.

يثبت التشخيص بوجود ارتفاع معدل هرمون النمو في البلازما الذي لا يكبته تناول جرعة كبيرة من الغلوكوز بل قد يرتفع معدله (شكل ٨ ـ ٧) كما أن حدوث داء السكري الاكلينيكي يزداد في هذه الحالات. أما فحص تحمل الغلوكوز فيظهر قصوراً قليلاً في حوالي نصف المرضى.



شكل ٨ ـ ٧

يوضح استجابة مثالية لهرمون النمو في البلازما أثناء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي. في بعض المرضى المصابين بضخامة النهايات نجد معدلات عالية لهرمون النمو لكن فقدان كبتها الطبيعي علامة مميزة.

العلاج

إن العلاج الأمثل لداء ضخامة النهايات متنازع عليه فقد اتبعت كل الطرق الطبية والجراحية والإشعاعية منفردة أو مجتمعة.

المعالجة الطبية

إن لعقار البروموكربتين والمركبات المتصلة به مفعول قوي مضاد للدوبامين فهي تكبت إفراز هرمون النمو ولكن فاعليتها أقل من فاعليتها على البرولكتين لذا فإن الجرعات التي تستعمل لعلاج ضخامة النهايات عالية نسبياً ولكنها محتملة.

العلاج الجراحي والإشعاعي

لقد اتبعت كل أساليب تحطيم أورام النخامي (أنظر بعده) واختيار الأسلوب المناسب يعتمد على حجم الورم والإمكانات المتاحة.

المتابعة

عندما تنخفض معدلات هرمون النمو تتقلص الأنسجة اللينة وتخف الأعراض ويتحسن تحمل السكريات. ولكن ليس بالضرورة أن يخف السكري الإكلينيكي. كما أن التغييرات التي تطرأ على العظام تتحسن تدريجيا.

إن المراقبة والمتابعة طويلة الأمد عنصر أساسي وجوهري. يجب قياس معدلات هرمون النمو بطريقة منتظمة لأن ثمرة العلاج ما زالت مبهمة. وفي بعض الأحيان ينخفض هرمون النمو على مدى أشهر أو سنوات خاصة بعد العلاج الإشعاعي ولكن في بعض الأحيان يرتفع معدله فيصبح من الضروري الاستمرار في العلاج. كما أن وظائف النخامي الأمامية الأخرى قد تتغير مما يستدعي إعادة النظر في العلاج الاستبدالي.

الإنذار

لا يوجد اعتلال قلبي خاص بداء ضخامة النهايات ولكن من المؤكد أن متوسط العمر المتوقع يقل إذا لم يتم علاج ضخامة النهايات وأن معدل الوفيات يزداد نتيجة لاعتلال الجهاز القلبي الوعائي. وإذا كانت معدلات هرمون النمو مرتفعة يصبح العلاج ضروريا لإطالة العمر والوقاية من العاهات.

أورام أخرى

داء كوشنغ سببه فرط إفراز هرمون موجه قشرة الكظر من ورم نخامي عادة ما يكون غدوما مجهريا microadenoma. الأورام الفارزة للهرمون منبه الدرقية والهرمونات منبهة القند نادرة الحدوث. الورم الفارز للهرمون مضاد الابالة لم يعرف بعد.

إزالة النخامي

إن تطبيق الإجراءات لتدمير كل أو جزء من الغدة النخامية أصبح إجراء مألوفا بالرغم من أن الأسلوب الأمثل في الحالات المختلفة متنازع عليه. فالعلاج الأمثل في حالة الأورام هو تدمير الورم والإبقاء على بقية الغدة سليمة ولكن تحقيق ذلك عسير. لذا يجب استئصال الغدة بأكملها لضمان التدمير الكامل للورم. أربعة طرق أساسية قد اتبعت في علاج هذه الحالات:

جراحيا - من خلال القحف transcranical

فالجراحة هي حج القحف Craniotomy مع إزالة الورم من أعلى. هذه الطريقة ضرورية في حالة امتداد الورم فوق السرج بكثير ليشمل التصالبة chiasma. وإلا فالأفضل اتباع الطرق البديلة.

جراحيا - من خلال الوتدي trans-sphenoidal

هذا الأسلوب يشتمل على الاقتراب من السرج التركي من خلال الجيب الوتدي sphenoid sinus وإزالة حائط السرج الأمامي. وفي هذه الحالات يجب توخي الدقة في الأسلوب الذي يتبع في التخدير مع خفض ضغط الدم. اتباع أسلوب التشريح المجهري لإزالة الغدومات المجهرية ورد ذكره.

التشعيع الخارجي

يمكن تحقيق هذا الأسلوب من العلاج باتباع الفولطيه السوية أو الضخمة ortho or megavoltage أو بالحزمة الشعاعية البروتونية. لا يخلو هذا الأسلوب من العلاج من خطر الأضرار بالدماغ والعصب البصري. كما يمكن إجراء التشعيع بعد الجراحة. عند الاكتفاء بالتشعيع منفردا تختلف نتائج العلاج وذلك للصعوبة في تحديد الجرعة الآمنة والكافية لهذا الجزء العميق. إن إفراز الأورام للهرمونات قد ينخفض ولكن هذا الانخفاض قد يكون بطيئا يمتد إلى عدة سنوات.

التشعيع الداخلي

ويشمل غرس بذور إشعاعية (مثلا يتريام ٩٠ 90 Yttrium) داخل الغدة عن طريق أبر تمر من خلال الجيب الوتدي.

الاستبدال الهرموني بعد العملية الجراحية Post-operative hormone replacement

إجراء العملية الجراحية يتطلب إعطاء الهيدروكوتيزون قبل وبعد العملية. نجد أن حوالي نصف المرضى يعانون من البوالة التفهه العابرة transient diabetes insipidus التي تتطلب علاجا بالهرمون مضاد الابالة ولكن هذه الحالات تهدأ تلقائيا بعد عدة أسابيع. لا يمكن تحديد الاستبدالات الهرمونية الأخرى التي قد يحتاج إليها المريض مستقبلا إلا بمراقبة كل مريض على حدة. قد نجد عقب هذه الأساليب العلاجية ـ إما عنوة أو عرضا ـ إن جزءا كبيرا من الوظيفة النخامية ما زال باقيا حتى الحيض الطبيعي والحمل. لن ينجلي الموقف تماما إلا بمتابعة فحص المريض فحصا دقيقا وقياس الهرمونات ومراقبة آثار السحب التدريجي للاستبدال الهرموني. وإن كنت في شك من الأمر فيجب الاستمرار في الاستبدال الهرموني بالهيدروكوتيزون والتيروكسين (كما هو الحال في قصور النخامي الشامل) حتى إذا لم تكن هنالك حوجة للاستبدال المنتظم فإن الاستجابة للكروب stress reponse قد لا تكون كافية. قد يصبح استبدال الهرمونات الجنسية ضروريا.

البواله التفهه Diabetes Insipidus

البواله التفهه هي قصور النخامي الخلفية الوحيد المعروف وسببه عوز الهرمون مضاد الاباله. ملامحه السريريةهي البوال بمعدل ٥ إلى ١٠ لتر في اليوم مصحوب بالتجفاف والظمأ واضطرابات النوم ولا توجد علامات جسدية محددة سوى بعض ملامح المرض الأساسي.

المرضيات

في كثير من الحالات لا يوجد سبب واضح ولكن في بعض الحالات قد

تظهر الدلائل التي تشير إلى عطل النخامي أو الوطاء أو الاثنين معا. فالأسباب تشمل الأورام الأولية أو الثانوية في أو قرب حفرة النخامي Pituitary fossa والإصابة trauma والغرناوية sarcoidosis والسحايا meningitis والتشحمن lipoidosis. أما خراب النخامي الخلفية وحده يسبب بواله تفهه عارضة. فإذا فقدت وظيفة النخامي الأمامية في توجيه قشرة الكظر بالإضافة إلى عدم إفراز الهرمون مضاد الاباله لا نجد اباله تفهه نتيجة لتأثير نقص الكورتيزول على الوظيفة الكلوية وتناول الكورتيكويدات يكشف الاباله التفهه الخفية لذا يجب التأكد من وجود معدلات كافية من الكورتيزول قبل إجراء فحوصات يعتمد عليها.

التشخيص

التشخيص التفريقي يشمل الداء السكري والبواله التفهه الكلوية (عندما يقاوم الكليون عمل الهرمون مضاد الاباله أو عند تناول الليثيوم) والأمراض الكلوية المزمنة وشرب الماء الإجباري نتيجة للاضطرابات النفسيةوالذي قد يسبب بعض المشاكل في التشخيص غير أن الفحص المناسب يؤكد استجابة طبيعية للهرمون مضاد الاباله، كما أن إعطاء الهرمون مضاد الاباله يواكبه الاستمرار في شرب كميات كبيرة من السوائل مما يسبب انسهاما بالماء Water intoxication أما في حالة البواله التفهه فإن تناول الهرمون مضاد الاباله يؤدي إلى تحسن سريع ومثير. يمكن التوصل إلى التشخيص بإجراء اختبار حرمان المريض من الماء. والخيار الآخر هو قياس الهرمون مضاد الاباله ومقارنته بالتغيرات التي تطرأ على الأزمولية.

العلاج

أفضل مستحضر هو مضاهيء analogue الفازوبريسين الاصطناعي ذو المفعول طويل الأمد المسمى ديزموبريسين desmopressin ويعطى في شكل رذاذ أنفي nasal spray بجرعة مقدارها ١٠ ـ ٢٠ ميكروجرام مرة أو مرتين في اليوم.

كما يمكن حقنه في الوريد أو في العضل بجرعة مقدارها ١ ـ ٢ ميكروجرام مرة أو مرتين في اليوم. الفازوبريسين المائي متيسر في شكل حقن تحت الجلد أو في العضل والجرعة منه تعادل ٥ ـ ١٠ وحدات يستمر مفعولها لعدة ساعات فقط. العقار المضاهيء ليزين فازوبريسين lysine vasopressin يمكن تعاطيه كرذاذ أنفي بجرع مقدارها ١٠ ـ ٢٠ وحدة كل بضع ساعات. هنالك عقاقير غير هرمونية تحقق تحكما جيدا في إفراز البول لدى المصابين بالبواله التفهه. تناقضيا يمكن استعمال المدرات ولكن الكلوربروباميد هو الأفضل بالرغم من أنه قد يعرض المريض إلى نقص سكر الدم كما أن الكاربمازيين قد استعمل أيضا لنفس الغرض.

متلازمة الإفراز اللامتناسب للهرمون مضاد الاباله

Syndrome of Inappropriate ADH Secretion (SIADH)

المعالم السريرية لهذه الحالة الغريبة هي معالم الانسمام بالماء كالقهم والغثيان والقيء والصداع والوهن والتخليط فالغيبوبة. الوذمة غير مألوفة وسببيات هذه الحالة غامضة. هنالك فرط في الهرمون مضاد الاباله ولكن لا يعرف مصدره. هذه المتلازمة قد تحدث بالتزامل مع سرطان القصبة والأورام الغير نخامية التي تفرز الهرمون مضاد الاباله أو مادة مشابهة له. وقد تحدث المتلازمة نتيجة لأمراض الرئة الغير سرطانية كالالتهاب الرئوي والسل الرئوي أو الأمراض العامة أو أمراض الجهاز العصبي كالتهاب الدماغ وإصابات الرأس والأزمات المخية الوعائية cerebro–vascular accidents وأورام الدماغ. وفي هذه الحالات يفترض أن تكون النخامي العصبية هي مصدر الهرمون مضاد الاباله.

التشخيص

يتم ذلك بأسلوب غير مباشر. نجد أن اسمولية البلازما منخفضة (أقل من ٢٧٠ مليمول للكيلوجرام) بينما تكون اسمولية البول أعلى من اسمولية البلازما. وقد تساعد مقايسة الهرمون في التشخيص كما نجد أيضا أن صوديوم البول مرتفع بالرغم من انخفاضه في البلازما دون تفسير واضح لذلك.

الحد من شرب الماء إلى ٥٠٠ ـ ١٠٠٠ مليلتر في اليوم له تـأثير فعـال. وقد يكـون ضروريا الحـد من شرب المـاء على المـدى الـطويـل. إن استعـمال عقـار الـديميكلوسيكلين demeclocycline أثبت جـدواه فـإذا عـولـج المـرض الأسـاسي المستبـطن أو أزيل الـورم أو تم تشعيعه بنجـاح فإن الـداء يهدأ ولكن الـوظـائف الذهنية قد تتحسن تدريجيا.

الغدة الصنبورية Pineal Gland

الغـدة الصنبوريـة صغـيرة الحجم (١٠٠ ـ ٢٠٠ م ج) وليست ذات أهميـة فيـما يختص بأمـراض الإنسـان. أهميتهـا الأساسيـة في الممارسـات العملية هي أنها كثـيرا مـا تتكلـس فتعـطي مؤشرا لـلأجـزاء التي تقـع في الخط الأوسط من صـور القحف الشعاعية.

لقدْ تبين أن الغـدة الصنبوريـة تفرز أعداداً كبيرة من المـواد النشطة أهمهـا الملاتونين الذي يتم إطلاقه في الدورة الدمـوية خـاصة أثنـاء الليل. من تـأثيراتـه الظاهرة أنه يكبت إفراز الهرمونات موجهة القند وربما هرمونات نخـامية أخـرى. أما دوره الفيزيولوجي فلم يتحدد بعد.

قصر القامة Short Stature

لا يوجد تعريف دقيق لقصر القامة فإذا اشتبه في الحالـة يجب مقارنـة طول قامة المـريض بجداول الـطول القياسيـة للسـن والجنس والأخذ في الاعتبـار طول قامة الوالدين إن كانت غير طبيعية. إن الجداول* التي أعدها تانر وزمـلاؤه ممتازة للغـاية. فـإذاكان الـطول أقل من النسبـة المئويـة الثالثـة (أي حـوالي انحـرافـين معياريين .2 S.D) أقـل من المتوسط تستـدعي الحالـة بعض الاستقصاءات. ومن الضروري جدا التعرف المبكـر على الأطفـال قصار القـامة أي قبـل سن السابعـة

* Available form Creays of Hertford Ltd, Castlemead, Hertford, U.K.

ليتسنى لنا إسداء النصح السليم وعلاجهم كلما كان ذلك ممكناً. الفحص السريري قد يكشف عن المرض الأساسي مثل مرض القلب الولادي الزراقي cyanotic congenital heart disease والقرص البصرّي الشاحب وعدم التناسق الهيكلي والتشوه أو التخلف العقلي وقد يتأخر البلوغ في الأطفال الأكبر سنا.

السببيات

إن تصنيف أسباب قصر القامةعشوائي وغير مرضي:

جيني (وراثي) Genetic:

- «بنيوي» constitutional - (السبب الرئيسي).
- عائلي (موروث من الوالدين قصيري القامة).
- ودانه Achondroplasia.
- متلازمةتيرنر Turner's Syndrome.

تغذوي أو عام:

- وزن منخفض عند الولادةيليه نمو بطيء (سوء التغذية داخل الرحم).
- مرض عام شديد مثل مرض القلب الولادي أو مرض كلوي أو تليف كيسي أو خمج مزمن أو داء مغراوي (كلاج Collagenosis) أو تخلف عقلي أو مرض جوفي أو كساح أو الداء السكري.

اجتماعي:

- الحرمان الانفعالي الصارم الذي يكبت إطلاق هرمون النمو.

صماوي:

- عوز هرمون النمو منفردا.
- قصور النخامي الشامل (سببه ورم قحفي بلعومي Craniopharyngioma).
- قصور الدرقية.
- فرط الكورتيزولية hypercortisolism.

• ـ البلوغ المبكر.

التشخيص

يمكن الوصول إلى التشخيص السليم في أغلب الحالات باتباع الخطة التالية في الاستقصاء.

التاريخ: يجب الاهتمام الخاص بالسؤال عن طول قامة الأبوين ووزن المريض عند الولادة وتطور نموه والأحوال الاجتماعية والسلوك والسجل المدرسي.

الفحص الجسدي: تناسق الجسم: فقصر الأطراف قد يعني الودانة ـ التشوه الهيكلي كقصر الأمشاط والزيادة في الزاوية الحاملة والعنق الوتراء كلها تشير إلى متلازمة تيرنر. قد يلاحظ الزراق وعلامات مرض القلب. قصور الدرقية قد يكون واضحاً.

الاستقصاءات:

١ ـ صور شعاعية لليد والمعصم للتأكد من النضج الهيكلي (انظر المراجع) وللسرج التركي فإذا كان النضج الهيكلي (عمر العظم) يتناسق مع العمر الميقاتي chronological age فمن غير المحتمل أن يكون هنالك عوز في هرمون النمو. كما يجب تصوير الصدر بالأشعة السينية بحثاً عن مرض الرئة المزمن.

٢ ـ الدمويات Haematology

انخفاض الهيموغلوبين وحديد البلازما قد توحي بمرض جوفي. وكثرة الحمر Polycythemia قد توحي بمرض القلب الزراقي.

٣ ـ استقصاءات كيميحيوية

يوريا الدم والكهارل electrolytes والكلسيوم بحثاً عن المرض الكلوي المزمن أو المرض الجوفي.

٤ ــ استقصاءات جينية:

التحليل الصبغي قد لا يكون مفيداً إذا أجري على صبية لهم خصيتين طبيعيتين ولكن يجب إجراؤه على الإناث خاصة إذا تأخر البلوغ.

٥ ــ استقصاءات صماوية:

قياس الـ ت ٤ والتيروتروبين في البلازما للتأكد من قصور الدرقية. قياس كورتيزول البلازما في حالة التشكك في وجود قصور النخامي الشامل.

٦ ــ هرمون النمو:

معدلات هرمون النمو في البلازما مع الصوم منخفضة عند الأطفال الطبيعيين لذا فإن قياسه مرة واحدة لا يجدي كثيراً. من الضروري إظهار وجود استجابة لهرمون النمو لما يزيد عن ٢٠ ملي وحدة في اللتر لنستبعد عوز هرمون النمو.

أما الاختبار الحاسم هو خفض سكر الدم بالأنسولين (انظر صفحة ١٨٥) ولكن يجب تفاديه بقدر المستطاع لما قد يسببه من مخاطر. أما الاختبار الآمن للتقصي في هذه الحالات هو اختبار تنبيه إطلاق هرمون النمو «بالبوفريل Bovril» (١٣ جرام لكل متر مربع من مساحة الجسم) يعطى في ١٠٠ مليلتر من الماء الدافئ مصحوباً بقياس هرمون النمو كل نصف ساعة لمدة ساعتين. البديل عن ذلك الاختبار هو البحث عن قمة تفاعل هرمون النمو بعد بداية النوم مباشرة. استجابة هرمون النمو الضعيفة قد تكون نتيجة لمرض عام.

٧ ــ استقصاءات متنوعة:

الخيوط المبدئية قد تكون مؤشراً لاختبارات أخرى مثل خزعة الأمعاء الدقيقة small intestinal biopsy للمرض الجوفي أو فحص العرق للتليف الكيسي وقد تدعو الحاجة إلى مزيد من اختبارات وظيفة النخامي.

العلاج:

العلاج يحدده تشخيص الحالة ولكن قد يصعب علاج كثير من المرضى بنجاح. يمكن علاج الأطفال الذين يعانون من عوز هرمون النمو بحقنهم هرمون النمو البشري. لا نستطيع الجزم أن حقن هرمون النمو يساعد الأطفال الذين يعانون من قصر القامة نتيجة لأسباب أخرى. كما قد يحتاج الأطفال كبار السن إلى الهرمونات الجنسية ولكن احراز زيادة في الطول عند البالغين مشكوك فيه.

طول القامة المفرط Excessive Height

هذه شكوى غير مألوفة ولكن أحياناً يجلب بعض الأطفال للعلاج لأنهم يعانون من النمو السريع الذي قد يصل بهم إلى طول مفرط في سن البلوغ. كثيراً ما يكون الأبوان طويلي القامة. من المستحب في هذه الحالة استبعاد أورام النخامي النادرة جداً والتي يصحبها فرط هرمون النمو. ولكن السبب بنيوي في كل الحالات تقريباً. علاج هذه الحالات ليس جوهريا ولكنه مطلوب لأسباب تزويقية cosmetic reasons. يمكن تقدير الطول المتوقع في الكهولة من الجداول مستعيناً بعمر عظم المريض وطول قامته وطول قامة أبويه. بعد النقاش قد يتفق الأبوين على عدم الحاجة إلى العلاج. أما إذا دعت الضرورة فيمكن تحريض البلوغ المبكر في الفتيان بالأندروجين وفي الفتيات بمزيج من الأيستروجين والبروجستيرون. هذا العلاج يؤدي إلى انصهار المشاشات المبكر وتوقف النمو. لا يوجد دليل أن هذا النوع من العلاج ضار ولكن هذه المنابلة الهرمونية المبكرة early hormonal maniplulation غير مرغوب فيها بوجه عام.

* * *

قراءة أخرى

Baylis P.H. & Padfield P.L. (1985) *The Posterior Pituitary*. Marcel Dekker, Inc., New York.

Blackwell R.E. (1985) Diagnosis and management of prolactinomas. *Fertility and Sterility* **43**, (1), 5.

Daughaday W.H. (1985) Prolactin and growth hormone is health and disease. *Contemporary Endocrinology* **2**, 27.

Grossman A. & Rees L. (1983) the neuroendocrinology of opioid peptides. *British Medical Bulletin* **39** **(1)**, **83**.

Hall K. & Sara V.R. (1983) Growth and somatomedins. *Vitamins and Hormones* **40**, 175.

Larsen P.R. (1982) Thyroid-pituitary interaction: feedback regulation of thyrotrophin secretion by thyroid hormones. *New England Journal of Medicine* **306** (1), 23.

Moore-Ede M.C. *et al.* (1983) Circadian timekeeping in health and disease (Pts I & II). *New England Journal of Medicine* **309** (8), 469; **309** (9), 530.

Reiter R.J. (1984) *The Pineal Gland*. Raven Press, New York.

Scanlon M.F. (Ed.) (1983) Neuroendocrinology. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* **12** (3), 467.

Shaff-Blass E. *et al.* (1984) Advances in diagnosis and treatment of short stature with special reference to the role of growth hormone. *Journal of Pediatrics* **104** (6), 801.

Tanner J.M. *et al.* (1966) Standards from birth to maturity for height, weight, height velocity and weight velocity. *Archives of Disease in Childhood* **41**, 454 & 613.

Tanner J.M. *et al.* (1983) *Assessment of Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)*, 2nd edn. Academic Press, London.

Wass J.A.H. & Besser G.M. (1983) the medical management of hormone secreting tumours of the pituitary. *Annual Review of Medicine* **34**, 283.

الفصل التاسع

الكظر Adrenal

تشريح الغدة الكظرية

تزن كل غدة كظرية حوالي ٦ جرامات في البالغين وتقع في أعلى الكلية. اللب أو الجزء الداخلي يفرز الكاتيكولامينات بينما يفرز القشر أو الجزء الخارجي الاستيرويدات. إن قرب جزئي الغدة الكظرية من بعضها والترابط الوثيق بين أوعيتها يثير احتمالات ترابطهما الوظيفي واستجابتهما لنفس الظروف والأحوال مثل الكروب ولكن في أغلب الأحوال يعمل كل منهما باستقلال تام عن الآخر ويسبب أمراضاً مميزة.

القشرة الكظرية

نسجياتها

نسجياً تنقسم القشرة الكظرية إلى ثلاث مناطق: المنطقة الكبيبية zona glomerulosa تقع تحت المحفظة في شكل بؤر والمنطقة الحزمية zona fasciculata تكون الجزء الأكبر من القشرة والمنطقة الشبكية zona reticularis وهي الطبقة الرقيقة الداخلية. أما لب الكظر فهو الجزء المنتظم ويتكون من الخلايا الكرمية chromaffin cells.

فيزيولوجيتها

كيميائيتها

خلايا القشرة الكظرية تصنع الكولسترول كما أنها تزيله من الدورة الدموية. يحول الكولسترول للبرقننولون ـ ٥ pregnenolone - 5 الذي تشتق منه جميع الكورتيكويدات. إن مسميات الكورتيكويدات معقدة لذا سنورد هنا بعض القواعد المبسطة والأسماء العادية. إن ترقيم الجزيء الأم موضح في الشكل ٩ ـ ١. والرقم الذي يرد في أسماء الاستيرويدات قد يشير إلى العدد الكلي لذرات الكربون carbon atoms (مثل ج ٢١) تعني سبعة عشر ذرة في الحلقة بالإضافة إلى أربعة أخرى في السلاسل الجانبية أو قد يعني موقعاً في الجزيء (مثل هيدروكسي ١١ OH-11) تعني زمرة هيدروكسيلية hydroxyl group في الموقع الحادي عشر. التزامر الفراغي Stereoisomarism في الشاكلة configuration المفروقة trams أو المقرونة cis تحدث بين الحلقات «أ» و«ب» أما السلاسل الجانبية تسمى «بيتا» B (اصطلاحياً تظهر في الرسم البياني في شكل خطوط صلبة) أذا برزت في نفس الجانب من سطح الحلقة ١٩ زمرة ميثيلية 19 - methyl gorup. السلاسل الجانبية التي تبرز في الجانب العكسي تسمى ألفا (وتظهر في شكل خطوط متقطعة). الرابط المزدوج في الحلقة يشار إليه بـ «أين» «ene-» وبرقم ذرة الكربون التي تنشأ فيها ويفهم من ذلك أنها تنتهي في الرقم الأعلى من ذلك مباشرة أي «أين ـ ٥ - 5 ene» تعني رابط مزدوج بين ذرة الكربون ٥ C-5 وذرة الكربون ٦ C-6 ويمكن كتابتها 'Δ٥'. المصطلح أو كسو «oxo» يعني ذرة أكسجين متصلة برابط مزدوج في الموضع المشار إليه. الأوكسوستيرويدات كانت تسمى الكيتوستيرويدات.

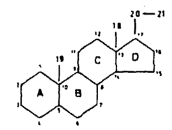
القشرة الكظرية تصنع أعداداً كبيرة من الاستيرويدات المختلفة لكن مركبان منفردان ومجموعة واحدة من المركبات فقط لها أهمية كبرى.

١ ــ الكورتيزول (هيدروكورتيزون): حوالي ٧٠ ميكرومول تفرز يومياً معظمها من المنطقة الحزمية zona fasciculata (الطبقة المركزية) والمنطقة الشبكية zona reticularis (الطبقة الداخلية) الكورتيزول هو ج ٢١، هيدروكسي ـ

١١ OH-11 C_{21}.

٢ ــ الألدوستيرون: يفرز بمعدل حوالي ٤٠٠ نانومول يومياً معظمه من المنطقة الكبيبية zona glomerulosa (الطبقة الخارجية) وهو ج٢١، ميتيل - ١٨ ،C_{21}. CHO- 18

٣ ــ الأندروجينات الكظرية: أربعة مركبات رئيسية (كلها ج١٩ C_{19}) لها نشاط أندروجيني تنتجها الطبقة الحزمية والطبقة الشبكية وهي التستوستيرون والأندروستينديون والديهيدروابياندروستيرون (د هـ أ DHA) وسلفات الديهيدروابياندروستيرون (د هـ أ س DHA) وسلفات الديهيدروابيداندروستيرون (د هـ أ س DHAS) . بالرغم من أن التستوستيرون ينتج بكميات ضئيلة إلا أن قدرته العالية ربما تعني أنه أهم الأندروجينات الكظرية وقد يكون السبب في معظم النشاط الأندروجيني في النساء. أما د هـ أ DHA و د هـ أ س DHAS فتنتج بكميات مشابهة للكورتيزول إلا أن نشاطها الأندروجيني ضعيف.



شكل ٩ ـ ١

يوضح حلقة فينانثرين خماسية دوروية وبعض السلاسل الجانبية. الأحرف تشير إلى الحلقات والأرقام تشير إلى ذرات الكربون.

التحكم في افراز الكورتيكويدات

عام: موجه قشرة الكظر ACTH يصون تركيب قشرة الكظر وينبه تصنيع وإطلاق الكورتيزول والأندروجينات. أما المنطقة الحبيبية وافراز الألدوستيرون فمستقلة عن سيطرة الهرمون موجه قشرة الكظر بدرجة كبيرة.

الكورتيزول: إن إطلاق الكورتيزول في الدم يحدث في شكل نبضات كل ٢ ـ ٣ ساعات، وارتفاع معدله المفاجىء في الدم يصحبه انخفاض تدريجي. بالإضافة إلى ذلك هنالك ثلاثة أجهزة تحكمية واستجابية قد تعمل جميعها في آن واحد.

١ ـ هنالك نظم نهاري diurnal rhythm عن طريق الوطاء والهرمون المطلق للهرمون موجه القشرة يؤدي إلى تذبذب إفراز الهرمون موجه قشرة الكظر. هذا النظم نظم داخلي ينبهه الضوء. وينجم عن ذلك تذبذب معدل كورتيزول البلازما الذي يصل إلى المعدل الأقصى حوالي الساعة السادسة صباحاً وينخفض إلى نصف هذا المعدل تقريباً حوالي الساعة العاشرة ليلاً.

٢ ـ هنالك استجابة للكروب النفسية والجسدية أيضاً عن طريق الهرمون المطلق للهرمون موجه القشرة والهرمون موجه قشرة الكظر. تدوم الاستجابة بضع دقائق فقط ولكن يوجد مخزون كاف من الكورتيزول يرفع معدله في البلازما مرتين أو أكثر كما أن صنع الكورتيزول قد يزيد بسرعة أيضاً.

٣ ـ توجد عروة تلقيم راجع feed-back loop تعدل افراز الهرمون موجه قشرة الكظر بواسطة الكورتيزول (وكورتيكويدات سكرية أخرى) غير أن المنتجات الاستيرويدية الأخرى التي تفرزها القشرة ليست لها مثل هذا التأثير.

الألدوستيرون: جهاز الرينين ـ انجيوتنسين يتحكم بدرجة عالية في افراز الألدوستيرون (انظر صفحة ٢١٤).

استقلاب الكورتيكوستيرويدات

حوالي ٧٥٪ من الكورتيزول بعد اطلاقه يرتبط بالترانسكورتين في الدم وهو بروتين سكري خاص لربط الكورتيزول و١٥٪ منه يرتبط بالألبومين وما تبقى منه يبقى طليقاً، إن معدلات الترانسكورتين ترتفع في حالات الحمل وتناول الأيستروجين مما يؤدي إلى زيادة كورتيزول البلازما الكلي دون دليل واضح لفرط إفراز الكورتيزول وعندما يسحب الأيستروجين ينخفض الترانسكورتين إلى معدله

الطبيعي. الألدوستيرون مرتبط بالألبومين جزئياً، أما طريقة حمل الـ د هـ أ DHA في الدم فغير مؤكدة. العمر النصفي للكورتيزول في البلازما ٩٠ دقيقة تقريباً وينكص إلى حد بعيد في الكبد بالأنقاص الأنزيمي للرباط Δ^4 وتحويل زمرة أوكسي ـ ٣ O-3 إلى هدروكسي ـ ٣ OH3.

يتم استقلاب الكورتيكويدات الأخرى بطريقة مماثلة ولكن قد تم اكتشاف بعض الأساليب الاستقلابية البديلة. المنتجات المنكصة خاملة بيولوجيا وهي تقترن بحامض الغلوكورونيك أو الفوسفوريك أو الحامض الكبريتي قبل إفراغها في البول. استقلاب الألدوستيرون يتم بطريقة مشابهة لاستقلاب الكورتيزول أما الـ د هـ أ س DHAS فيبقى في الدورة الدموية مرتبطاً بالبروتين. فيما عدا كميات ضئيلة من الكورتيكوستيرويدات الطليقة التي تظهر في البول جميع الاستيرويدات تفرغ بواسطة الكلية في الشكل المقترن. لا يمكن نكوص النواة الاستيرويدية في الجسم.

عمل الاستيرويدات

التأثيرات العديدة للاستيرويدات القشرية corticosteroids معروفة وقد تطرأ عليها تغييرات كبيرة نتيجة لتعديلات ضئيلة في جزئياتها وقد تتبدل قدراتها في أوجه مختلفة وقد استغلت هذه الخاصية لإنتاج استيرويدات مصنعة تحتفظ ببعض الخصائص دون الأخرى لترفع من قيمتها العلاجية ولكن لا يمكن فصل بعض الخصائص من بعضها.

من الضروري التمييز بين تأثيرات الكوتيكويدات الفيزيولوجية وتأثيراتها الدوائية التي تظهر عند استعمال كميات كبيرة منها.

التأثيرات القشرانية السكرية Glucocorticoid effect: تأثيرها الأساسي هو تعزيز استحداث السكر gluconeogenesis ومقاومة تأثيرات الأنسولين للمحافظة على مستويات غلوكوز البلازما، ويبقى غليكوجين الكبد على معدله. من التأثيرات الأخرى تدعيم الاباله المائية Water diuresis وتعداد الكريات البيضاء وضغط الدم. الدور الفيزيولوجي للتموجات النهارية diurnal fluctuations في

كورتيزول البلاما (الكورتيكويد السكري الكظري الطبيعي) مبهم. ولكن ربما كان له دوره في بقاء الإنسان الأول.

التأثيرات المفرطة للقشرانيات السكرية تؤدي إلى:

- فرط غلوكوز الدم وضمور نيترجيني nitrogen wasting.
- زيادة تركيب الدهون وفرط الشحام hyperlipidaemia.
- تثبيط النمو وتخلخل العظام وهشاشة الأنسجة tissue fragility.
- تثبيط الاستجابة الالتهابية inflammatory response والتليف الذي يعقب الالتهاب.
- كبت إطلاق الهرمون موجه قشرة الكظر ACTH.
- كبت عمل فيتامين د.
- تغيرات في المزاج مع الابتهاج وأحيانا الذهان Psychosis وضعف العضلات.

التأثيرات القشرانية المعدنية Mineralo - corticoid effect

هي تأثيرات مباشرة تؤدي إلى نقل الشوارد ion transport بواسطة الخلايا الظهارية خاصة في النبيب الكلوي القاصي distal renal tubule مؤديا إلى الحفاظ على الصوديوم وإفراغ البوتاسيوم. الفرط في هذا التأثير هو المغالاة في هذه التغييرات التي تؤدي إلى الوذمة وارتفاع ضغط الدم.

الألدوستيرون هو السبب في ٧٥٪ من التأثير القشراني المعدني في الإنسان والـ ٢٥٪ الباقية يسببها الكورتيزول ذو المفعول القشراني المعدني الضعيف ولكنه موجود بكميات أعلى بكثير من الألدوستيرون.

الاستيرويدات القشرية المصنعة Synthetic Corticosteroids

منابله الجزئيات الاستيرويديه أدى إلى مستحضرات كيميائية ذات نسب مختلفة من التأثيرات القشرية السكرية والقشرية المعدنية (أنظر جدول ٩ ـ ١) ففي الحد الأقصى نجد أن النسبة هي ٠,٠٢٥ إذا قورن الفلودروكورتيزون بالكورتيزول و١٥ إذا قورن الدكساميتازون بالكورتيزول.

حتى الآن لم ينتج مركب تم فيه فصل المفعول مضاد الالتهاب من التأثير القشري السكري فكل الاستيرويدات القشرية المصنعة لها نفس التأثيرات الجانبية الخطرة.

جدول ٩ ـ ١ الفاعلية النسبية لبعض الكورتيكويدات الطبيعية والاصطناعية على أساس الوزن

الايستيرويد	التأثير القشراني السكري (مضاد الالتهاب)	التأثير القشراني المعدني (محتبس الملح)
كورتيزون/كورتيزول	١	١
بريدنيزون / بريدنيزولون	٥	١
دكسامتازون	٣٠	٢
فلودروكورتيزون	١٠	٤٠٠

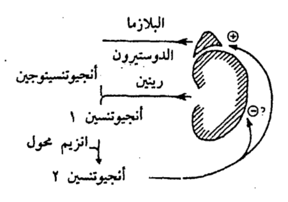
الكورتيزون: هذا المركب هو أوكسي ـ ١١ بينما الكورتيزول هو هيدروكسي ـ ١١ ولكن خلاف ذلك فهما مثيلان. يتحول الكورتيزون بسرعة إلى الكورتيزول بواسطة أنزيم الكبد لذا فإن تناول الكورتيزون يؤدي إلى ارتفاع الكورتيزول في البلازما.

القشرانيات السكرية Glucocorticoids: أوسعها استعمالا البردنيزون والبردنيزولون وهما مستحضران مثيلان للكورتيزون والكورتيزول على التوالي غير أن كليهما يحتوي على Δ^{1}. قد يتحول البردنيزون إلى البردنيزولون في الكبد أما علاجيا فهما مثيلان. كما أن القشرانيات السكرية ذات القدرة الفائقة ليست لها أفضلية في الاستعمال العام سوى استخدامها لإجراء الاختبارات.

الاستيرويدات القشرية الموضعية Topical and local corticosterids : الاستيرويدات القشرية الأخرى ومشتقاتها قيمة في استعمالات خاصة مثل الحقن داخل المفاصل والاستعمال الموضعي .

القشرانيات المعدنية Mineralocorticoids : الكورتيزول مع ذرة الفلورين في الموقع «ألفا ٩» يكون ألفا ٩ فلوروكورتيزول الذي يطلق عليه الاسم الدوائي المربك «فلودروكوتيزون» ويستعمل بديلا للألدوستيرون .

جهاز الرينين ـ أنجيوتنسين Renin angiotensin system : الرينين أنزيم يطلقه الجهاز مجاور الكبيبة Juxta-glomerular apparatus الذي يتكون من بعض التركيبات في قطب الحبيبه الوعائي . في البلازما يحول الرينين الانجيوتنسينوجين (غلوبيولين ألفا) إلى الببتيد العشري decapeptide الانجيوتنسين ١ وهو خامل نسبيا. هنالك أنزيم محول converting enzyme في البلازما يزيل حمضين أمينين مطارفين تاركا الببتيد الثماني أنجوتنسين ٢ . الأنجيوتنسين ٢ يرفع الضغط بتأثيره المباشر على الفراش الوعائي ولكنه يؤثر أيضا على المنطقة الكبيبية في قشرة الكظر فينشط صنع وإطلاق الألدوستيرون (شكل ٩ ـ ٢) . بعض الأنزيمات الأخرى تحول الآنجوتنسين ٢ إلى الأنجوتنسين ٣ الذي ينبه إطلاق الألدوستيرون أيضا . جهاز الرينين ـ أنجوتنسين هو العامل الرئيسي الذي يتحكم في إفراز الألدوستيرون . إن إطلاق الرينين ينشط تحت ظروف كثيرة منها الوقوف أو الانتصاب والنزف والتجفاف وفقدان الصوديوم أو الحد من تعاطيه والشحن بالبوتاسيوم والاقفار الكلوي renal ischaemia والتشمع الكبدي hepatic cirrhosis وهبوط القلب الاحتقاني ونقص الألبومين في الدم hypoalbuminaemia . الأنجوتنسين يكبت إفراز الرنين ولكن ربما تكون هنالك أطراف أخرى من التلقيم الراجع لم تكتشف بعد . بالرغم من الأهمية النظرية العظمى لجهاز الرنين ـ أنجوتنسين خاصة في حالات ارتفاع ضغط الدم إلا أن مكونات هذا الجهاز قليلا ما تقاس في الممارسات السريرية الجارية . إن إدخال كابت الأنزيم الذي يحول الأنجوتنسين في العلاج الروتيني لارتفاع ضغط الدم قد يزيد الاهتمام بهذا الجهاز.



شكل ٩ ـ ٢ يوضح الدورة الكلوية ـ الكظرية لجهاز رينين ـ أنجوتنبين ـ الدوستيرون. قد تكتمل العروة التحكمية بكبت إطلاق الرينين بواسطة الأنجوتنسين

اختبارات وظائف القشرة الكظرية

Tests Of Adrenocortical Function

يمكن قياس كل الكورتيكوستيرويدات ومستقلباتها بأساليب تقنية مناسبة إلا أن استعمالها الروتيني محدود. تفضل المقايسة في البلازما لكن بعض الاختبارات المفيدة تتطلب تجميع البول.

البلازما

الكورتيزول: أفضل طريقة لقياسه هي المقايسة المناعية. نسبة لإطلاق الكورتيزول العرضي episodic فإن معدله في البلازما يختلف اختلافا كبيرا من وقت لآخر وقد تسجل معدلات منخفضة للغاية في أشخاص طبيعيين. لذا فإن القياسات المتكررة ضرورية جدا كما أن فحص العينات الصباحية والمسائية هام جدا لتباين التغييرات النهارية. لأن الانفعالات ترفع معدلات كورتيزول البلازما قد تكون نتائج الفحوصات التي تجري في العيادات الخارجية مرتفعة ارتفاعا زائفا. كما أن بعض مقايسات الكورتيزول تتفاعل تقاطعيا مع استيرويدات أخرى كالبردنيزولون.

الألدوستيرون : يمكن قياسه بالمقايسة المناعية أيضا ويجب تحضير المريض تحضيرا جيدا للتأكد من المعدلات القاعدية. كما يجب إيقاف تناول المدرات وبعض العقاقير الأخرى لمدة ثلاثة أسابيع على الأقل قبل إجراء الفحص. ولمدة ثلاثة أيام يجب تناول غذاء يحتوي على الأقل على ١٠٠ مليمول من الصوديوم و٥٠ مليمول من البوتاسيوم. تؤخذ العينات في الصباح الباكر بعد راحة تامة طوال الليل وقبل أن يتحرك المريض من وضعه الأفقي.

ألفا ـ هيدروكسي بروجستيرون 17 alfa hydroxy progesterone : هذه المقايسة متاحة الآن وقد تثبت أنها استقصاء مفيد لعوز الأنزيمات القشرية (أنظر صفحة ٢٢٧).

سلفات الديهيدر وابياندر وستيرون: تستعمل هذه المقايسة مع مقايسة تيستوستيرون البلازما في استقصاء المتلازمات الاسترجالية وفي البحث عن الأورام الكظرية.

الهرمون الموجه لقشرة الكظر: قياس هذا الهرمون له أهمية خاصة في التشخيص التفريقي لمتلازمة كوشنغ.

البول

إن جمع البول لمدة ٢٤ ساعة لمقايسة الاستيرويدات القشرية لا يخلو من المساوىء وعدم الدقة، إلا أنه يعطي فكرة عامة عن النشاط القشري الكظري طوال اليوم وبه يمكن التغلب على الصعاب التي تواجهنا في تفسير معدلات البلازما المتقلبة.

الكورتيزول: كميات ضئيلة من الكورتيزول الطليق تظهر في البول ويمكن قياسها بسهولة.

الألدوستيرون: يمكن قياسه في البول مع اتباع كل الاحتياطات التي تتبع في قياس الدوستيرون البلازما (ما عدا استلقاء المريض على السرير).

المجموعات الاستيرويديه: استعملت الأساليب القديمة في قياس

مجموعات من الاستيرويدات خاصة الأكسوستيرويدات ـ ١٧ (الكيتوستيرويدات ـ ١٧) والاستيرويدات المؤكسجه ـ ١٧ (الاستيرويـدات الكيتوجنكيـة ـ ١٧ التي تشمل الكورتيكويدات الهيدروكسيه ـ ١٧) نادرا ما تستعمل هذه الاختبـارات في الممارسات الروتينية ما عدا في اختبار ميتايرابون (أنظر بعده).

اختبارات التنبيه **Stimulation tests**

استعمال الهرمون موجـه قشرة الكظر: هـذا الاختبار يقيم استجـابة قشرة الكـظر للهرمـون موجـه قشرة الكظر. إن اختبـار سيناكسن المبسط مـلائم ويفي بالغرض وهو مناسب للاستعمال في العيادات الخارجية ولكن من الأفضل إجـراؤه صباحا. تؤخذ عينات الدم قبل وبعـد ثلاثـين دقيقة من حقن ٢٥٠ مليجـرام من الكوساكترين المائي في العضل. ارتفاع معدل كورتيزول البلازمـا بما لا يقـل عن ٢٠٠ نانومول في اللتر استجابة طبيعية.

إن كانت الوظيفة القشرية الكظرية ضعيفة لفترة طـويلة كقصور النخـامي الوخيم المزمن فإن الاستجابة لاختبار سيناكسن القصير قد تكون ضعيفة. في هذه الحالات من الأنسب اختبار الاستجابة لتنبيه مطول باختبار سيناكسن طويل المدى الـذي اقترحت لـه صيغ عـديدة. الاختبـار المناسب هـو إعـطاء ١ مليجـرام من الكوساكترين الرباعي المدخر Tetracosactrin في العضل مـرتين يـوميا لمـدة ثلاثـة أيام. يقاس كـورتيزول البـلازما يـوميا وفي نفس الـوقت ويبدأ القيـاس مع بـدء الحقن وينتهي في اليوم التالي للحقنة الأخيرة.

استعـمال الكرب Stress: يختـبر قدرة النخـامي في إطلاق الهـرمون مـوجه قشرة الكـظر واستجابـة قشرة الكظر. الاختبـار المفضـل في الـوقت الحـاضر هـو خفض غلوكوز الدم بعد حقن الأنسولين (أنظر فصل ٨).

استعـمال الإحصار الاستقـلابي Metabolic blochade: الميتـايـرابـون يثبط الهيـدروكسلاز بيتـا ـ ١١ في قشرة الكظر. عنـد إعـطاء العقـار يضمحـل إنتـاج الكـورتيزول فينخفض معـدله في البـلازما، وينبـه إطلاق الهـرمون مـوجـه قشرة

الكظر فيزداد صنع الاستيرويد القشري. على هذه الاستيرويدات أن تتجاوز مسلك الكورتيزول ولكنها تظهر في البول. والاستجابة الطبيعية للميتايرابون هو زيادة الاستيرويدات المؤكسجة ـ ١٧ 17–oxogenic steroids في البول.

اختبارات الكبت Suppression tests:

هذه الاختبارات تحدد مدى استمرارية التحكم الفيزيولوجي في إنتاج الاستيرويدات القشرية. جرت العادة أن يستعمل الدكساميتازون لأن فاعليته الفائقة تمكننا من إعطاء جرعة خفيفة الوزن ولا تؤثر في قياس الاستيرويدات داخلية المنشأ endogenous steroids. في الحالات الطبيعية يكبت الدكساميتازون إطلاق الهرمون موجه قشرة الكظر فينخفض الإفراز القشري الكظري. هنالك اختباران يستعملان في الممارسات العامة:

الاختبار القصير: يقاس معدل الكورتيزول في البلازما حوالي الساعة التاسعة صباحا في يومين متتاليين وبينهما وفي منتصف الليل يعطى المريض ١ مليجرام ديكساميتازون فمويا. أما إذا زاد وزن المريض أكثر من ٢٠٪ من الوزن المثالي فيعطى ٢ مليجرام. في الشخص الطبيعي ينخفض معدل كورتيزول البلازما في القياس الثاني إلى النصف على الأقل أي إلى أقل من ٢٠٠ نانومول في اللتر.

الاختبار الطويل (اختبار ليدل Liddle test): يقاس معدل كورتيزول البلازما الساعة التاسعة صباحاً كل يوم وكبديل لذلك يمكن قياس معدل الكورتيزول الطليق في البول.

البرنامج المتبع هو كالآتي:

اليوم الأول: اختبار ضابط control

اليوم الثاني: اختبار ضابط.

اليوم الثالث: دكساميتازون ٠,٥ مليجرام فموياً كل ٦ ساعات.

اليوم الرابع: دكساميتازون ٠,٥ مليجرام فموياً كل ٦ ساعات.

اليوم الخامس: دكساميتازون ٢,٠ مليجرام فموياً كل ٦ ساعات.
اليوم السادس: دكساميتازون ٢,٠ مليجرام فموياً كل ٦ ساعات.

في الإنسان الطبيعي ينخفض معدل كورتيزول البلازما انخفاضاً ملموساً بعد جرعتي الدكساميتازون. أما في المرضى الذين يعانون من متلازمة كوشنغ الناتجة عن فرط إنتاج هرمون موجه قشرة الكظر في النخامي لا نجد تأثيراً للجرعة الصغيرة. أما الجرعات العالية فتكبت إطلاق الهرمون موجه قشرة الكظر وينخفض معدل الكورتيزول. أما فرط إنتاج الاستيرويدات القشرية الناتج عن متلازمة الهرمون موجه قشرة الكظر المنتبذ ectopic أو الناتج عن ورم كظري فلا يتأثر بجرعتي الدكساميتازون. إن معولية reliability اختبارات الوظائف القشرية الكظرية سيتم بحثها عندما تناقش تطبيقاتها.

المقادير الطبيعية التقريبية موضحة في الجدول ٩ ـ ٢.

جدول ٩ ـ ٢

المعدلات الطبيعية للاستيرويدات القشرية المختلفة

العينة	الاستيرويد القشري	معدله الطبيعي	الوحدة
البلازما/ المصل	كورتيزول	الساعة ٩ صباحاً	
		٢٠٠ ـ ٧٠٠	نانومول في اللتر
		الساعة ١٠ مساء	
		أقل من ٢٠٠	نانومول في اللتر
البلازما/ المصل	الدوستيرون*	أقل من ٥٠٠	بيكامول في اللتر
البلازما/ المصل	ديهيدروايياندروستيرون	٣ ـ ٩	ميكرومول في اللتر
البلازما/ المصل	١٧ ألفا هيدروكسي		
	بروجستيرون (ذكور)	١ ـ ٤	نانومول في اللتر
	+ (اناث ـ ف)	١ ـ ٣	نانومول في اللتر
	+ (اناث ـ ل)	٤ ـ ١٥	نانومول في اللتر
البلازما/ المصل	الهرمون موجه قشرة الكظر	الساعة ٩ صباحاً	
		أقل من ٢٠	بيكامول في اللتر
البول	الكورتيزول الطليق	أقل من ٣٥٠	نانومول في ٢٤ ساعة
البول	الدوستيرون (الكلي)	١٥ ـ ٥٠	نانومول في ٢٤ ساعة

* اقرأ الاحتياطات في النص + (ف) الطور الجريبي Follicular Phase (ل) الطور الأصفري

أمراض القشرة الكظرية

Diseases of The Adrenal Cortex

متلازمة كوشنغ (Cushing's Syndrome)

سببها فرط إفراز الكورتيزول أو فرط تناول الكورتيكويدات السكرية المصنعة.

الملامح السريرية

الأعراض متغيرة ومتبدلة ولكنها تشمل زيادة الوزن والضهى الثانوي secondary amenorrhoea والعقم والضعف العضلي وتغييرات في ملامح الوجه وأعراض ارتفاع ضغط الدم والداء السكري. بالإضافة إلى ذلك قد يشكو المريض من الصداع والتكدم bruising والسطور striae والعد acne والشعرانية hirsutism. التغييرات العقلية مألوفة. أعراض متلازمة كوشنغ المزدهرة لافتة للنظر، يشكو المريض عادة من السمنة المتوسطة أو المفرطة ووجهه مستدير ومحمر (وجه القمر moon face). عضلاته واهية وتوزيع الدهن تحت الجلد شاذ فهو متمركز في الجذع نسبياً وضئيل في الأطراف ويتراكم الدهن في أعلى الشوكة الظهرية dorsal spine وفوق الترقوتين والجلد نحيل وسهل التكدم وتمزق الأغشية تحت الجلد يؤدي إلى ظهور السطور الحمراء الوردية عبر خطوط شد الجلد في جانبي البطن والثدي والأفخاذ والأرداف والأوراك وطيات الإبط axillary folds. ضغط الدم مرتفع وقد يؤدي إلى بعض المضاعفات. الصور الشعاعية قد تظهر تخلخلاً في العظام وفي بعض المرضى تضخماً في السرج التركي. أحياناً قد لا تكون الملامح السريرية واضحة وجلية فقد يكون توزيع الدهن طبيعياً وزيادة وزن الجسم طفيفة ولكن يجب أن نفكر ونأخذ في عين الاعتبار تشخيص متلازمة كوشنغ كلما وجدنا مريضاً يعاني من ارتفاع ضغط الدم والداء السكري والسمنة خاصة إذا تزاملت معها السطور والشعرانية بدون أو مع استرجال أو سمنة مصحوبة بذهان.

المرضيات

لا توجد تغيرات نسيجة محددة غير التي نجدها في النخامي والكظر. التغيرات الغير محددة تشمل ضخامة القلب الناتج عن ارتفاع ضغط الدم وتخلخل العظام كما أن اختبار تحمل الغلوكوز قد يظهر منحنى سكرياً.

السببيات

يمكن التعرف على خمسة نماذج:

علاجي المنشأ Iatrogenic: وهو أكثر أشكال متلازمة كوشنغ شيوعاً. فكل الأشكال التلقائية نادرة. الأمر واضح عادة ولكن أحيانا قد يخفي المريض حقيقة تناوله لأستيرويدات إضافية.

داء كوشنغ Cushing's disease: يمثل الغالبية من المرضى الذين يعانون من متلازمة كوشنغ التلقائية ويحدث في عمر مبكر أو في منتصف العمر وهو أكثر حدوثاً في النساء منه في الرجال. بدايته متخاتلة على مدى أشهر أو سنوات. وقد تكون العلة الأساسية علة وطائية ولكن لم يبرهن ذلك. لاشك أن النخامي الأمامية متورطة وتفرز فائضاً من الهرمون موجه قشرة الكظر. نسجياً قد تظهر في النخامي تجمعات بؤرية من القعدات basophils أو غدومة قعدية صغيرة ويظهر نكوص التحبب على الخلايا القعدية (تغيرات كروك) نتيجة لفرط القشرانيات السكرية. ومن النادر أن نجد ورماً كبيراً يؤدي إلى انتفاخ السرج كما نجد فرطاً في تنسج القشرة الكظرية بالجانبين. أحياناً قد يحدث فرط عقيدي وتصبح الغدة الكظرية شبه تلقائية semi-autonomous.

الورم الكظري: هو في العادة غدوم أحادي حميد ولا يستبعد وجود سرطانيات مفرزة للاستيرويدات القشرية كما أن نقائلها قد تفرز الاستيرويدات أيضاً وقد نجد أوراماً بالجانبين.

الهرمون موجه قشرة الكظر المتبذ Ectopic ACTH: من أبرز متلازمات إنتاج الهرمون المتبذ تلك التي يطلق فيها الهرمون موجه قشرة الكظر من أورام

خبيثة مصدرها غير هرموني أهمها السرطانة القصبية ذات الخلايا الشوفانية Oat-cell bronchial carcinoma . لا تظهر الملامح المميزة لمتلازمة كوشنغ في معظم هؤلاء المرضى وتتميز الصورة السريرية بالتطور السريع لمرض عضال يصحبه فقدان الوزن والوذمة والتصبغ ونقص البوتاسيوم.

الكحولية Alcoholism : قد تسبب متلازمة عابرة يتعذر تمييزها من داء كوشنغ.

التشخيص

التشخيص المبدئي لمتلازمة كوشنغ يعتمد على وجود فرط في إفراز الكورتيزول. إن تفسير نتائج الإختبارات التي وردت أعلاه ليست بالبساطة التي ندعيها بعض الأحيان. إن المدى الطبيعي لهذه الاختبارات واسع ومتغير مع الظروف والأحوال.

إن كورتيزول البلازما هو خير اختبار للتقصي ولكن ارتفاعاً طفيفاً في معدلات كورتيزول البلازما قد يصاحب السمنة والكرب. كما أن معدلات كورتيزول البلازما الصباحية قد تكون طبيعية في متلازمة كوشنغ ولكن النظم النهاري يختفي وهذه علامة مفيدة ولكنها ليست قاطعة لأننا قد نلاحظها في مريض بدين يتناول غذاء يحتوي على كمية ضئيلة من الكالوريات. عدم كبت إفراز الكورتيزول بتناول جرعة من الدكساميتازون منتصف الليل قد يساعد في التشخيص. أما الكورتيزول الطليق في البول فهو اختبار أفضل لأنه يزودنا بمؤشر تقريبي عن سرعة إنتاج الكورتيزول وقد نحتاج إلى مراقبة متكررة لمعدلات الاستيرويد. وجود التخلخل العظمي وانحسار في تحمل الغلوكوز قد تساعد في التشخيص.

التشخيص السببي Aetiological diagnosis

عند التأكد من وجود فرط في الكورتيزول يصبح تشخيص السبب ضرورياً لاعطاء العلاج السليم. إن معدل الهرمون موجه قشرة الكظر في البلازما منخفض في حالة الورم الكظري ومرتفع في داء كوشنغ ومرتفع جداً في متلازمة

الهرمون موجه قشرة الكظر المتبذ. ربما يكون هذا هو أفضل اختبار منفرد. إن وجود قلاء نقص البوتاسيوم hypokalaemic alkalosis يشير إلى الإنتاج المتبذ للهرمون موجه قشرة الكظر. الاختبار الكبتي الطويل بالدكساميتازون يمكن أن يعول عليه للتمييز بين الورم الكظري وداء كوشنغ كما قد يكون الميتايرابون مفيداً أيضاً إلا أن كل الاختبارات قد تفشل أحياناً. وجود سرطانة في الرئة مثلاً قد يحسم الموضوع. سيتم بحث اختبارات الكظر المباشرة فيما بعد.

العلاج

يجب إزالة الورم ولكن نتيجة لضمور الكظر الأخرى يصبح الاستبدال الهرموني بالاستيرويد القشري ضرورياً لعدة أشهر ثم يتم سحبه تدريجياً حتى تعود الوظيفة الكظرية إلى طبيعتها. ورم النخامي الواضح يجب علاجه إما بالإشعاع الخارجي أو زرع الإبر المشعة أو إزالة النخامي من خلال الوتد trans-spheniodal. أما علاج داء كوشنغ الغير مصحوب بورم ظاهر مازال مثيراً للجدل. الاستئصال الجزئي للكظر قد يؤدي إلى بعض النفع المؤقت أما الاستئصال الكامل فهو العلاج الناجع المؤكد ولكن العملية الجراحية لا تخلو من المخاطر كما أن الصدمة والانتان وتأخر التئام الجرح قد تكون عسيرة على المريض. ففي هذه الحالة يصبح الاستبدال الدائم للاستيرويد القشري هاماً وضرورياً. ومن المضاعفات الآجلة متلازمة نلسون وسببها ورم النخامي المتزايد مع تصبيغ شديد في الجلد بعد سنوات من إزالة الكظر وهنا يفترض أن تكون العلة التي أدت إلى داء كوشنغ هي نمو مستمر لغدوم نخامي.

العلاج البديل هو تدمير النخامي بعدة طرق (انظر فصل ٨). الشفاء الكامل في هذه الحالة غير مؤكد لكن العلاج في حد ذاته مأمون ويزيل مخاطر الإصابة بمتلازمة نلسون.

العلاج الطبي

هنالك ثلاثة عقاقير متوفرة حالياً تكبت افراز الكورتيزول وهي الميتايرابون

والأمينوغلوتاتيميد والتريلوستان ويمكن استعمالها للتحكم في متلازمة كوشنغ (فتحد من مخاطر العملية الجراحية) قبل البدء في العلاج الجذري أو كبديل له إذا أصبح مثل هذا العلاج مستحيلاً.

الإنـــذار

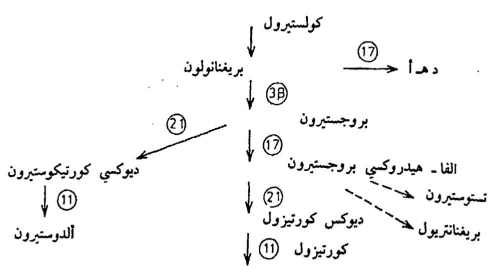
إذا لم تتم معالجة متلازمة كوشنغ يموت المريض بعد بضع سنوات من علة قلبية وعائية أو من الانتان ولكن بعد العلاج الجذري يصبح المستقبل زاهراً إن لم يصب المريض بعلة قلبية وعائية دائمة.

إن العلاج الاستبدالي الدائم لا يخلو من المخاطر في أوقات الكرب مما يستدعي عناية خاصة. السرطانيات الكظرية وغيرها تفتك بالمريض سريعاً إما من الدنف Cachexia أو النقائل metastases أو الاثنين معاً.

فرط التنسج الكظري الولادي
المتلازمة الكظرية التناسلية

Adreno- genital Syndromes

من أسباب هذه الاضطرابات الغير مألوفة عوز جيني كامل أو جزئي لواحد أو أكثر من الأنزيمات الضروية لصنع الاستيرويدات ويورث هذا العوز بالإرث الصبغي الجسدي الصاغر autosomal recessive. التأثير الأساسي يقع على الكظر ولكن في بعض الأحيان ربما يتأثر القند gonads كذلك. وقد وردت أنواع عديدة سنذكر هنا فقط الأنواع المألوفة والمعروفة جيداً. الشكل ٩ ـ ٣ يوضح الأنزيمات المتعلقة بذلك.



شكل ٩ ـ ٣

شكل موجز لإنتاج الاستيرويدات. الأرقام داخل الدوائر تشير إلى الأنزيمات المتورطة (انظر النص). المسالك الموضحة بالخطوط المتقطعة صغيرة كماً في الأحوال الطبيعية ولكنها تزداد مع عوز أنزيمات ج ـ ٢١ أو ج ـ ١١.

الملامح السريرية

تتفاوت تفاوتاً كبيراً وهذا التفاوت مرهون بحدة وموضع العيب الأنزيمي والتغييرات التي تحدث تنجم من عوز الكورتيزول والألدوستيرون وفرط القشريات المعدنية والأندروجين. أن نقص الكورتيزول ينبه إطلاق الهرمون موجه قشرة الكظر الذي يؤدي إلى فرط التنسج القشري لذا أطلق عليه «فرط التنسج القشري الولادي congenital adrenal hyperplasia» وفرط إنتاج الاستيرويدات. نسبة لنقص الأنزيمات تنحرف الاستيرويدات في مسالك أخرى ثانوية تؤدي إلى أنماط غير طبيعية في إنتاج الاستيرويدات. جميع المرضى يحتفظون بنمط جيني طبيعي ذكري أو أنثوي مصحوب بتمايز طبيعي للقند والأعضاء التناسلية الداخلية ولكن الخصائص الجنسية الأخرى متقبلة.

لهذه الحالة أربعة نماذج رئيسية:

١ ــ وليد مؤنث مع أعضاء تناسلية خارجية غامضة (خنوثة كاذبة مؤنثة female pseudeo- hermophroditism).

٢ ـ مرض عضال في الولدان من كلا الجنسين مع حالة فقدان الأملاح أو ارتفاع ضغط الدم.
٣ ـ استرجال مبكر في الفتيان مع خصيتين صغيرتين واسترجال في الفتيات.
٤ ـ ضهى أولي مع استرجال الفتيات الأكبر سناً.

المرضيات

العيوب الأساسية التي تم التعرف عليها هي:

عوز الهيدروكسلاز ج ـ ٢٠ **C- 20 hydroxylase deficiency**: هذا هو أكثر الأنواع حدة والعيب يكمن في المراحل المبكرة لتصنيع الاستيرويد. ويتأثر القند كذلك فيؤدي إلى نقص في صنع الهرمون الجنسي. نتيجة لذلك يفتقر الرضع الذكور داخل الرحم إلى التستوستيرون وتتخذ أعضاؤهم التناسلية الشكل الأنثوي لذا يظهرون عند الولادة وكأنهم إناث.

الغدة الكظرية مكتظة بالكوليستيرول لذا الاسم البديل «فرط التنسج الكظري الشحماني». مع هذه العيوب الكيميحيوية الصارمة ليس مستغرباً أن تعجل هذه الحالة بوفاة المريض.

عوز الديهيدروجناز ج ـ ٣ بيتا **C- 3 B dehydrogenase deficiency**: هذا العيب يؤثر على القند فيؤدي إلى عوز في الكروتيزول والألدوستيرون والتستوستيرون وزيادة في الديهيدروابياندروستيرون DHA لذا نجد الأعضاء التناسلية غامضة في كلا الجنسين.

عوز الهيدركسلاز ج ـ ١٧ ألفاً **C- 17 a hydroxylase deficiency**: هذا العيب أيضاً يؤثر على القند. هنالك عوز في الكورتيزول وزيادة في الكورتيكوستيرون الذي يؤدي إلى احتباس الأملاح وارتفاع ضغط الدم. فالإناث يحتفظن بأعضاء تناسلية طبيعية ولكنهن لا يحضن أما الذكور فيعانون من خنوثة كاذبة.

عوز الهيدروكسلاز ج ـ ٢١ **C- 21 hydroxylase deficiency**: هذا أكثر

الأنـواع حدوثـاً وهو يؤدي إلى عـوز في الكورتيـزول وزيادة في الـبريغنـانيـتريـول والأندروجينات. في الحالات الحادة (الغير مألوفة) نجد حالة من فقدان الأمـلاح بعد الولادة التي قـد تكون مميتـة. للذكور من الـولدان أعضـاء تناسليـة خارجيـة طبيعية ولكن الإناث منهم مسترجلات نـوعاً مـا. أما في الأنـواع الأقل حـدة فإن فقـدان الأمـلاح غـير واضـح ولكن فـرط الأنـدروجـين يسبب تغيـيرات في سن الطفولة. وتظهر علامات البلوغ المبكر عنـد الذكـور بدون نمـو في الخصيتين وقـد يتضخم البظر في الإناث وينمـو الشعر العـاني والإبطي مبكـراً ولكن الثدي يبقى صغيراً ولا يستهل الحيض ولكن فيما بعد قد يظهر النمط الشعراني الذكري.

عـوز الهيدروكسـلاز ج ـ ١١ بيتا C- 11 B hydroxylase deficiency: هـذا العيب يؤثر على الخطوات النهائية لتصنيع الكورتيزول والألـدوستيرون. إن حـدة هـذا العيب متقلبـة وربمـا يكـون معـدل الكـورتيـزول طبيعيـاً إلا أن معـدلات الأندروجين والديوكسي كـورتيكوستـيرون ترتفـع فتؤدي إلى الاسترجـال وارتفاع ضغط الدم.

التشخيص

هنـالك مشكلة أسـاسية في الـوصول إلى التشخيص السليم في الـولدان. مدى استرجال الأعضاء التناسلية الخارجية في الإنـاث يتراوح بـين تضخم بظري إلى التحام كامل للأشفار labia ومبال تحتاني واضح hypospadia.

إن التشخيص الكيميحيوي لا يعول عليه في الثمانية وأربعين سـاعة الأولى من عمـر الوليـد. لذا قـد يكون قيـاس الهيـدروكسي بـروجستـيرون ١٧ ألفـاً في البلازما أفضل اختبار في الـوقت الحاضر. في بعض الأحـوال قد يكـون ضرورياً إجراء بعض الاختبارات الكيميحيوية الخاصة لتحديد العيب الأنـزيمي الحقيقي. يجب أن نميز بين الخنـوثة الحقيقيـة والخنوثـة الكاذبـة ولن يتحقق ذلك إلا بـإجراء تحليل صبغوي chromosomal analysis.

أمـا في الأطفـال كبـار السن فيجب التمييـز بـين البلوغ المبكـر الحقيقي والأورام الاسترجالية في كل من المبيض والكظر.

العلاج

في الحالات المصحوبة بفقدان الأملاح يجب البدء في العلاج فوراً بالاستيرويدات القشرية والمحلول الملحي لانقاذ حياة المريض. وفيما بعد يواصل العلاج بالهيدروكورتيزون أو البردنيسولون الذي يكبت فرط إفراز الأندروجين فيتيح للبلوغ الطبيعي والوظائف القندية أن تبرز. من الأفضل في بعض الأحيان أن يعطى القدر الأكبر من جرعة الاستيرويد القشري مساء لتحرز الكبت الأقصى للهرمون موجه قشرة الكظر. يجب مواصلة العلاج في الإناث إلى أجل غير مسمى لمنع الاسترجال ولكن هل نحتاج إلى العلاج طويل المدى في الذكور؟ هذا سؤال تصعب الإجابة عليه الآن. ربما تكون جراحة الرأب plastic surgery للأعضاء التناسلية الخارجية ضرورية في بعض الحالات.

الانذار

إن الاستجابة للعلاج جيدة وتبقى الخصوبة طبيعية إلا في الحالات العسيرة. إن المرضى معرضون لخطر الاستجابة الغير وافية عندما تواجههم الكروب فيصبح تناول المزيد من الاستيرويدات القشرية ضرورياً ولكن متوسط العمر المرتقب قد يكون طبيعياً.

فرط الألدوستيرونية

Hyperaldosteronism

الألدوستيرونية الأولية Primary aldosteronism (متلازمة كون Conn's Syndrome): هذه المتلازمة كثيرة الحدوث في النساء في منتصف العمر. سببها فرط الألدوستيرون الاستقلالي autonomous. من أهم أعراضها ارتفاع ضغط الدم الأساسي الحميد نسبياً والشكوى المفرطة من الصداع. من الملامح الأخرى الهامة التي تكواكب هذه المتلازمة نقص البوتاسيمية hypokalaemia (أقل من ٣,٠ مليمول في اللتر) مع عدم وجود سبب واضح له مثل تناول المدرات أو القيء.

يعاني المريض في بعض الأحيان من أعراض تأثير نقص البوتاسيوم على الكلية والجهاز العصبي العضلي مسبباً البوال والبوال الليلي والمذل parasthesia وضعف العضلات المصحوب بقصور المنعكسات العارض أو الشلل.

السببيات: بين نصف إلى ثلاثة أرباع المرضى مصابون بغدوم كظري واحد صغير ذي المقطع الأصفر المميز أما باقي المرضى فيعانون من فرط التنسج القشري الكظري إما عقيدي مجهري أو عقيدي ضخم وأسباب هذه الملامح المرضية إما ارتفاع ضغط الدم أو نقص البوتاسيمية.

التشخيص: نقص البوتاسيمية الغير محرشة هي من أبرز الملامح على الإطلاق. أما متلازمة كون المصحوبة ببوتاسيمية طبيعية نادرة جداً. يثبت التشخيص بوجود معدلات الألدوستيرون العالية الغير ملائمة تحت ظروف محددة (انظر تقييم الوظيفة القشرية الكظرية ص ٢١٦) مع انخفاض الرينين في البلازما. في الوقت الحاضر لا يمكن التمييز بين الغدوم وفرط التنسج بشكل قاطع بالرغم من محاولة أساليب متنوعة. المشكلة الأساسية هي التمييز بين هذا الداء النادر وارتفاع ضغط الدم الأساسي المألوف. المرشد الوحيد في الوقت الحاضر هو تقصي معدلات البوتاسيوم في الدم.

العلاج: الاسبيرونولكتون ضاد الألدستيرون يزيل كل ملامح الألدوستيرونية ويمكن استخدامه كاختبار تشخيصي وفي التحضير للعملية الجراحية وكعلاج طويل المدى إذا رفض المريض العملية الجراحية أو إذا كانت هنالك موانع لاجراء العملية ولكن يجب إزالة أي غدوم إذا وجد.

الألدوستيرونية الثانية Secondary aldosteronism

تحدث نتيجة لأي من الظروف العديدة التي تؤدي إلى تنبيه مستمر لافراز الرينين خاصة هبوط القلب الاحتقاني وتشمع الكبد والكلاء nephrosis. الملامح السريرية والعلاج هي نفس ملامح وعلاج الألدوستيرونية الأولية ولا تحتاج إلى قياس الألدوستيرون إلا نادراً. الألدوسيترونية الثانوية تحدث أيضاً في بعض

الحالات النادرة التي تؤدي إلى زيادة أولية في إفراز الرينين. أسبابها فرط تنسج الخلايا المجاورة للكبيبة juxtaglomerular في الكلية (متلازمة بارتر Barter's Syndrome) أو ورم ينشأ في الخلايا ذاتها.

الأورام الكظرية

بالإضافة إلى الأورام الكظرية التي سبق ذكرها فيما يتعلق بمتلازمات كوشنغ هنالك أورام أخرى قد تفرز الأندروجينات مسببة الاسترجال عند الإناث وقد تفرز الايستروجينات مسببة الاستئناث عند الذكور وعودة النزف الرحمي للإناث بعد الإياس.

التوضيع Localization: معظم هذه الأورام صغيرة وموضعها عميق داخل الكظر مما يجعل تحديده عسيراً. قد أحرزت بعض النجاحات باستعمال وسائل تفرس النظائر، كما أن التصوير المقطعي المحوسب computerised tomography قد يساعد في ذلك.

القصور القشري الكظري

Adrenocortical Insufficiency

هذا الداء النادر نسبياً قد يكون حاداً أو مزمناً، أولياً أو ثانوياً.

القصور القشري الكظري الحاد (النوبة الكظرية Adrenal Crisis)

سببه عوز مفاجىء كامل أو نسبي في الكورتيزول المرتبط بداء أو كرب عارض. الملامح السريرية هي ملامح الداء المستبطن مصحوبة بتدهور عام وربما بصداع وغثيان وقيء وإسهال وانخفاض ضغط الدم الذي يؤدي إلى الصدمة والموت. قد يحدث التلف الكظري نتيجة لذيفان جرثومي bacterial toxins سببه خمج وخيم. في حالات الانتان الدموي septisaemia خاصة المكورى السحائي meningococcal قد نجد نزفاً كظرياً بالجانبين مع نزف متعدد في أجزاء الجسم الأخرى وبوجه الخصوص في الجلد (متلازمة ووترهاوس ـ فريدريكسون). قد يحدث النزف الكظري الجسيم في الولدان خاصة بعد إصابات الولادة birth

trauma . أي كـرب إضافي حتى ولـو كـان خمجاً خفيفـاً قـد يؤدي إلى القصـور الكظري الحاد في مريض انخفضت استجابة الكظرية فيه إما لتلف كظري مسبق مهما كان نوعه أو لقصـور في استجابـة الهرمـون موجـه قشرة الكظر نتيجـة لتلف نخامي أو المعالجة بالاستيرويد القشري (انظر صفحة ٢٣٥). وبما أن العلاج بالاستيرويدات القشرية والهرمون مـوجه قشرة الكـظر منتشر انتشاراً واسعـاً هذه الأيام أصبح السبب الثاني هو السبب المألوف للقصور.

التشخيص: نسبة لأن مثل هذه الحالات خـطيرة وملحة يجب التـوصل إلى التشخيص على أسس إكلينيكية لبدء العلاج فوراً. ويفضل اتباع البرنامج التـالي لتثبيت التشخيص لأنه يساعد في العلاج مستقبلاً.

العلاج: أخذ الدم لمقايسة الكورتيـزول. والبدء في تسريب لـتر واحد من المحلول الملحي بالوريد كل ساعة، ولكل لتر يضاف:

٤ مليجرام فوسفات صوديوم الدكساميثازون

٢٥٠ ميكروجرام كوزاكترين رباعي مائي

وبعـد ساعـة أخرى يؤخـذ الدم مـرة أخرى لمقـايسة الكـورتيـزول. هـذا الأسلوب يحقق العـلاج النـاجـع بينما مقـايسـة الكـــورتيـزول تثبت التشخيص الإكلينيكي وتقيم الاستجابة الكظرية. خـلال الساعـات التاليـة يجب أن يشمل العلاج محلولا ملحيا إضافيا واستيرويد قشري حسب مقتضيات الحال بـالإضافـة إلى الغلوكــوز وعـلاج أي مسببـــات أخـــرى. الخيـــار البـــديـــل هـــو إعـــطاء الهيدروكورتيزون في الوريد مع المحلول الملحي ولكن هذا الأسلوب من المعالجـة يحول دون إجراء الفحوصات والاختبارات المتزامنة. العلاج طـويل المـدى يعتمد على الظروف والتقييم اللاحق.

القصور القشري الكظري الأولي المزمن

Primary Chronic Adrenocortical Insufficiency

(داء أديسون Addison's Disease)

الملامح السريرية: الصورة التي يتمثل بهـا هذا الـداء متغيرة وتعتمـد على

سرعة ودرجة التخريب الكظري. يبدأ المرض عادة في منتصف العمر في كلا الجنسين ويتطور المرض تدريجيا على مدى أشهر أو سنين بأعراض غير محددة مثل الإنهاك والضعف والقهم anorexia وفقدان الوزن كما يشكو المريض من القيء وآلام البطن وأعراض نقص سكر الدم وانخفاض ضغط الدم الوضعي Postural hypotension. وقد يبدأ المرض بنوبة كظرية من كرب مفاجيء. الاكتئاب والذهان مألوفة في هذا المرض.

عند الفحص نجد المريض نحيلا واهن القوى ويعاني من انخفاض ضغط الدم. من أبرز الملامح الصباغ الناتج عن زيادة الميلانين ويؤثر الصباغ على البشرة عامة مع زيادة في الصباغ في الندبةscar الحديثة والمناطق التي تتعرض للضغط تحت الأحزمة والأشرطة وفي طيات راحة اليد وهالة الثدي areola والعجان perineum والمناطق المعرضة لأشعة الشمس وقد يظهر النمش الداكن وأحيانا البهق vitiligo وقد نجد بقعا من الصباغ الرمادي في الأغشية المخاطية في الخدود واللثة والشفاه. هذا الصباغ الفموي قد يرى في الأشخاص الطبيعيين ذي البشرةالسوداء. كما يلاحظ أن الشعر الإبطي متفرق ومتناثر خاصة عند النساء نتيجة لفقدان مساندة الأندروجينات الكظرية له. نسبة عالية من المرضى الذين يعانون من داء أديسون يعانون أيضا من اضطرابات مناعية ذاتية مثل الأياس المبكر وداء السكري وفقر الدم الوبيل والقصور الدرقي. يطلق على ارتباط القصور الكظري مع القصور الدرقي اسم متلازمة شميت Schmidt's Syndrome.

المرضيات: سبب هذا الداء هو عوز اللاستيرويدات القشرية ولكن أهمية نقص الكورتيكويدات السكرية والمعدنية في أحداث الأعراض غير مؤكدة. إن عوز الألدوستيرون يؤدي إلى فقدان الصوديوم واحتباس البوتاسيوم، ويميل غلوكوز الدم إلى الانخفاض.

السبب في هذا الداء غامض أو قد يكون تدرنيا tuberulous فالسبب الغامض قد يكون نتيجة مناعة ذاتية وذلك لوجود الأضداد الذاتية كما أن تنسج

الغدة الكظرية يذكر بالتهاب الدرقية المناعي الذاتي. ويزداد انتشار المستضد هـ ل أ ـ ب ٨ HLA-B8 antigen. وفي الأحوال النادرة قد يكون السبب في تدمير الغدة الكظرية هو ورم ثانوي أو حبيبومات granulomas. سبب الصباغ هو فرط إفراز الهرمون موجه قشرة الكظر الناتج عن انخفاض معدلات كورتيزول البلازما.

التشخيص: يعتمد على إظهار عدم استجابة الكورتيكويدات الكظرية للهرمون موجه قشرة الكظر (أنظر قبله). ربما يكون معدل كورتيزول البلازما منخفضا وقد يزول النظم النهاري. ولكن قد تحدث النوبة الكظرية مع معدلات الاستيرويد القاعدية الطبيعية وعدم الاستجابة للكروب لذا فإن المعدلات الطبيعية لا تستبعد التشخيص. ارتفاع معدلات الهرمون موجه قشرة الكظر في البلازما يثبت التشخيص ويؤكده. الصورة المثالية النموذجية هي انخفاض معدلات الصوديوم والغلوكوز في البلازما مع ارتفاع معدلات البوتاسيوم ولكن قد تكون المتغيرات طفيفة ولا يعول كثيرا على معدلات كهارل البلازما للوصول إلى التشخيص. فاحتمال وجود معدلات صوديوم البلازما المنخفضة انخفاضا ملموسا (١١٠ مليمول في اللتر) في حالات إفراز الهرمون المضاد الابااله الغير ملائمة أكثر من وجودها في داء أديسون. وقد يحدث فرط الكلسمية. أن التكلس الكظري الذي يظهر في الصور الشعاعية يشير إلى الدرن.

العلاج: العلاج الأساسي هو الهيدروكورتيزون. إعطاء جرعة مبدئية عالية قد يكون مفيدا ولكن الجرعة المناسبة على المدى البعيد هي حوالي ٢٠ مليجرام صباحا و١٠ مليجرام مساء فمويا لضمان إعادة النظم الطبيعي لكورتيزول البلازما وقد يكون من الأنسب إضافة قليل من الكورتيكويد المعدني كالفلودروكورتيزون بمقدار ١٠٠ ميكروجرام كل صباح كما أن تعديل الجراعات قد يكون ضروريا لضمان تمتع المريض بصحة طيبة وبقاء ضغط الدم والوزن طبيعيين بدون وذمه.

من الضروري التأكيد على المريض أن العجز الذي يعاني منه عجز مستديم

وأن العلاج المستمر لابد منه بصرف النظر عن الظروف الأخرى المحيطة به والعقاقير التي يتعاطاها مع زيادة جرعة الاستيرويدات القشرية في حالات الكرب ويجب على المريض أن يحمل معه بطاقة «الاستيرويد» في كل الأوقات.

قصور القشرة الكظرية الثانوي

Secondary Adrenocortical Insufficiency

في شكله المزمن هو جزء من متلازمة قصور النخامي الأمامية. قد تبقى الاستجابة للهرمون موجه قشرة الكظر طبيعية ولكنها بطيئة نتيجة للضمور الكظري.

أما الشكل الحاد فيحدث عندما تضعف الاستجابة للكروب في حالات مرضى النخامى وبعد العلاج بالاستيرويدات القشرية (أنظر بعده).

العلاج بالاستيرويدات القشرية والهرمون موجه قشرة الكظر

Treatment With Corticosteroids and ACTH

من الضروري التمييز بين العلاج الاستبدالي لتصحيح العوز والعلاج المكثف الذي يستخدم الخصائص الدوائية للاستيرويدات القشرية.

الاستبدالي Replacement:

نظريا يمكن إعطاء الهرمون موجه قشرة الكظر لمرضى قصور النخامي للحفاظ على الوظائف الكظرية ولكن أسلوب الحقن أسلوب مزعج وغير ملائم لذا يتبع الأسلوب الاستبدالي الفموي بالاستيرويدات القشرية لحالات العوز الكظري الأولي والثانوي. ويفضل استعمال الهيدروكورتيزون لأنه الاستيرويد الطبيعي ولكن اسيتات الكورتيزون تفي بالغرض بالرغم من حتمية نزع الاسيتات منه ثم تحويله إلى كورتيزول في الكبد. أما فيما يختص بالقصور الكظري القشري المزمن فقد تمت الإشارة إليه سالفا (انظر صفحة ٢٣١). في حالات قصور النخامي يمكن اتباع نفس الريجيم الخاص بالهيدروكورتيزون دون

الحاجة إلى إضافة الكورتيكويد المعدني. ليست هنالك آثار جانبية للعلاج الاستبدالي بالاستيرويدات القشرية والمخاطرة الوحيدة هي فقدان الاستجابة للكروب نتيجة للداء الأساسي.

الدوائي Pharmacological

تطبيقات هذا الأسلوب من العلاج كثيرة ومتعددة لا مجال لبحثها هنا. من أهم مقومات هذا الأسلوب هو تعديل الجرعات حسبما تقتضيه الظروف. المعالجة بالهرمون موجه قشرة الكظر طبيعيا كان أم اصطناعيا تأتي فاعليتها نتيجة لازدياد إفراز الاستيرويدات الكظرية القشرية التي تحتوي على ٥٠٪ كورتيزول و٥٠٪ ديهيدروابياندروستيرون DHA ولا يوجد دليل قاطع أن للأخير أي فوائد مميزة بينما قد يسبب الكورتيزول بعض المشاكل لتأثيره الكظري المعدني. إن الاستجابة الكظرية للهرمون موجه قشرة الكظر متغيرة لدرجة يصعب معها التنبؤ بمقدار الجرعة المناسبة بالإضافة إلى أنه يجب حقن العقار. بالرغم من هذه المعوقات ما زال بعض الأطباء ينصحون بالعلاج بالهرمون موجه قشرة الكظر لبعض الحالات التي تشمل الربو الشبابي juvenile asthma والتهاب القولون التقرحي ulcerative colitis وشلل بيل Bell's Palsy والتصلب المتعدد الحاد acute multiple sclerosis. باستثناء نمو أفضل أثناء معالجة الربو الشبابي لا يوجد دليل مقنع أن الهرمون موجه قشرة الكظر يفوق الاستيرويدات القشرية في العلاج. إلا أن كثيرا من الملامح التي سبق ذكرها تجعل المقارنة الإكلينيكية الدقيقة مستحيلة لذا هنالك مجال للآراء المغايرة. حقا إن المعالجة بالهرمون موجه قشرة الكظر لا تمنع الآثار الجانبية للاستيرويدات القشرية ولا تمنع كبت المحور الوطائي النخامي الكظري القشري hypothalamic–pituitary– adrenocortical axis (HPAC) (أنظر بعده).

مضاعفات المعالجة بالاستيرويدات القشرية

Complications of Corticosteroid Therapy

تناول جرعات كبيرة من الاستيرويدات لبضعة أيام لا ضرر منه ولكن

العلاج الطويل الذي يدوم أكثر من أسبوعين أو ثلاثة يحمل بين طياته أخطارا جسيمة تثنينا عن استعمالها بدون مبرر واضح وجلي وفي هذه الحالات يوصى بأقل جرعة ممكنة تحقق الفائدة المرجوة.

معظم الصعوبات تنجم من الكورتيكويدات المجموعية ولكن قد تحدث بعض المشاكل الموضعية في البشرة من استعمال كريم الكورتيكوستيرويدات بالرغم من فوائدها المعروفة. إن استعمال الكورتيكوستيرويدات الموضعية المفرط قد يصحبه امتصاص كاف يكبت المحور الوطائي النخامي الكظري القشري.

هنالك ثلاثة أنواع من المضاعفات:

التأثير المباشر للاستيرويد القشري: يؤدي إلى السمنة المميزة والسطور ووجه القمر. البشرة رقيعة وتتكدم بسهولة. وقد يحدث نخر عظمي طاهر asep-tic necrosis of bone ولكن أهم من ذلك التعجل بتخلخل العظام الذي يؤدي إلى الوهط الفقاري vertebral collapse والكسور المرضية pathological fractures وقد يظهر الداء السكري الخفي أو قد يصعب التحكم فيه. تناول الهرمون موجه قشرة الكظر أو الهيدروكورتيزون قد يؤدي إلى احتباس الصوديوم والوذمه وارتفاع ضغط الدم والذهان.

استجابة النسج المتغيرة Altered tissue response: التأثير مضاد الالتهاب يخفض مقاومة النسج مما قد يؤدي إلى تنشيط الدرن ويأبى الخمج المقيح Pyogenic infections أن يتمركز فيقود إلى الانتان الدموي septisaemia. وقد تحجب الملامح السريرية للانتان بغياب الحمى والخمج كما قد يحجب التهاب الصفاق peritonitis أيضا. أما الالتهابات الفيروسية والفطرية فيزداد تكرارها وحدتها.

كبت الجهاز الوطائي النخامي الكظري القشري HPAC system: بعد وقت وجيز من العلاج بالاستيرويدات القشرية بجرعات أعلى من الجرعات الفيزيولوجية يكبت إفراز الهرمون موجه قشرة الكظر فيؤدي إلى الضمور الكظري القشري. وتزول استجابة الوطاء والنخامي وقشرة الكظر للكروب والضغوط.

إن العلاج بالهرمون موجه قشرة الكظر يؤدي إلى تضخم الكظر لا لضموره ولكنه وبنفس الدرجة يكبت إطلاق الهرمون موجه قشرة الكظر لذا فإن كلا العلاجين يمنع استجابة الجهاز الوطائي النخامي الكظري القشري للكروب والضغوط وإن سحبها ربما يسبب الصدمة الكظرية. عند إيقاف العلاج قد تستغرق عودة وظيفة الجهاز الوطائي النخامي الكظري القشري شهورا عديدة.

الحيطة Precautions

يمكن تخفيف الأخطار ولكن لا يمكن إزالتها تماما. إن استعمال الاستيرويدات الكظرية المصنعة مع قليل من النشاط القشري المعدني يقي من احتباس الصوديوم والوذمه وارتفاع ضغط الدم. ويمكن تفادي المضاعفات بإعطاء المريض جرعات تقل عن ١٠ مليجرامات من البريدنوزلون أوما يعادله يوميا.

يمكن مواجهة أخطار الكروب والضغوط في المرضى الذين يتعاطون الاستيرويدات القشرية أو الهرمون موجه قشرة الكظر بإعطائهم كميات كافية من الاستيرويد القشري لمحاكاة الاستجابة الطبيعية. فإذا كانت جرعة البريدنوزولون ٢٠ مليجراماً يومياً من المناسب مضاعفتها بمجرد الإصابة بعلة شديدة ثم العودة إلى الجرعة السابقة على مدى فترة تمتد إلى عدة أيام يحددها تطور حالة المريض. أثناء العمليات الجراحية الكبرى يعطى المريض ١٠٠ مليجرام من الهيدروكورتيزون في لتر واحد من المحلول الملحي كل ٢٤ ساعة وقليلاً ما يحتاج المريض إلى جرعات أكبر (بالرغم من أنها تعطى كثيراً) وفيما بعد يحتاج المريض إلى جرعة أكبر من الاستيرويد القشري العادي فموياً لعدة أيام فقط. ويجب زيادة الجرعات الإضافية لتواكب حدة الكروب والضغوط. أما إذا كانت جرعة الاستيرويد القشري السالفة عالية فمن غير المحتمل أن يحتاج المريض إلى جرعات إضافية.

لا ندري حتى الآن ما هي فترة العلاج بالاستيرويدات القشرية أو بالهرمون موجه قشرة الكظر التي تؤدي إلى فقدان الاستجابة للكروب مما يسبب بعض

المخاطر أثناء سحب العلاج وكمرشد عام يمكن القول أنه لاضرر من استمرار العلاج لمدة لا تزيد عن أسبوعين ويمكن سحبه على مدى ٤٨ ساعة. أما فترات العلاج الطويلة فيفترض أنها تكبت الجهاز الوطائي النخامي الكظري القشري لذا يجب سحب العلاج تدريجياً وببطء.

الريجيم الذي يتبع في مثل هذه الحالات يعتمد على طبيعة وحدة الداء المستبطن وعلى الجرعة وفترة العلاج كما أن انتكاس المرض قد يعوق الرجيم فإذا سحب العلاج بتغييرات كبيرة في الجرعة فإن كل تغيير قد يسبب بعض الأعراض مثل الخمول العام والإعياء. ربما يكون السبب في ذلك هو سحب الآثار السمقية للاستيرويدات القشرية euphoric. كما أن سحب الجرعات الصغيرة بسرعة عالية قد يؤدي إلى ما يسمى «بمتلازمة التباطؤ المترنح limp rag syndrome» التي تشتمل على الغثيان والإعياء والأوجاع والآلام. تناول كميات إضافية من الأستيرويدات القشرية تعجل بتفريج الأعراض بسرعة ويمكن تخفيض جرعة البريدنوزولون اليومية بمقدار ٥ مليجرامات كل أسبوعين حتى تصل إلى ١٠ مليجرام ثم تخفض بنسبة مليجرام واحد كل أسبوع أو أسبوعين حتى تتوقف تماماً. فالأقراص التي تحتوي على مليجرام واحد من البريدنوزولون مفيدة في مثل هذه الحالات. يجب تعديل هذا الريجيم من وقت لآخر ويمكن تقليصه إذا استمر العلاج لمدة أشهر فقط. فإذا استمر العلاج لسنوات طويلة يمكن إجراء التغييرات بسرعة بطيئة ولكن ربما لا توجد فترة محددة من العلاج يصبح سحبه بعدها مستحيلاً. يمكن الاستفادة من قياس معدلات كورتيزول البلازما كمؤشر للشفاء. ليس من المؤكد جدوى تحديد وقت معين أثناء اليوم لتناول الجرعات ولا داعي لتناول الهرمون موجه قشرية الكظر.

هنالك مشكلة رئيسية لدى المرضى الذين عولجوا بالاستيرويدات القشرية أو بالهرمون موجه قشرة الكظر في الماضي وليس الآن. ربما تكون معدلات الكورتيزول كافية في الأحوال الطبيعية ولكن الاستجابة للكروب قد تكون ضعيفة فتحدث النوبة الكظرية. اختلفت الآراء حول فترة استمرار هذه

المخاطر، الحل الوسط هو أن المخاطر تدوم لمدة ثلاثة أشهر في كثير من الحالات ولمدة إثنى عشرة شهراً إذا استمر العلاج بجرعات كبيرة لسنوات عديدة. يمكن اختبار الاستجابة للكرب إذا سمح الوقت بذلك ولكن في أغلب الأحيان تكون المشكلة حادة وفي غضون الزمن المحدد المقترح. يجب إعطاء الاستيرويدات القشرية أثناء التخدير وعند الإصابة بعلة وخيمة.

لب الكظر ADRENAL MEDULLA

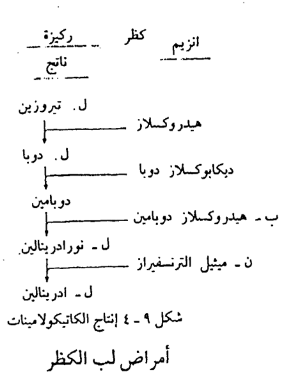
نسجياته

تتكون من حبال من الخلايات الكرميه متعددة السطوح polyhedral chromaffin cells فهي غنية بالأعصاب المستقلة autonomic nerves كما توجد خلايا شبيهة لها في أجزاء الجسم الأخرى.

فيزيولوجية ودوائيات لب الكظر

إن وظائف لب الكظر والجهاز العصبي الودي sympathetic nervous system مرتبطة ارتباطاً وثيقاً خاصة فيما يتعلق بتركيب الكاتيكولامينات catecholamines (شكل ٩ ـ ٤). يوجد مخزون هائل من الكاتيكولامينات في نسج عديدة بما في ذلك الدماغ. معظم ادرينالين الدم يطلقه لب الكظر ولكن معظم النورادرينالين مصدره نهايات الأعصاب الودية مع إسهام كظري ضئيل. إن إطلاق الادرينالين يخضع إلى الدفعات العصبية nerve impulses ويستجيب لعقاقير ومنبهات عديدة خصة الكروب بما في ذلك الانفعال ونقص سكر الدم والاصابات trauma. العمر النصفي للكاتيكولامينات في الدورة الدموية لا يتعدى بضع دقائق. ويتم استقلابها في عدة مواضع. بعض الكاتيكولامينات يستولي عليها النسج العصبي مرة ثانية وبعضها يتم تمثيله methylated فتتكون الميتانيفرينات ويتم نزع الأمين من بعضها ليتحول جزء منها إلى حمض الفانيلماندليك Vanilmandelic acid (VMA)). وتفرغ المستقلبات في البول وبعض الميتانيفرينات تفرغ مقترنة conjugated.

إن وظائف الكاتيكولامينات عديدة وتتغير مع الكميات المتاحة وطريقة تعاطيها والظروف المحيطة. وظائف الأدرينالين والنورادرينالين متشابهة كماً ولكن تختلف في درجاتها فالادرينالين يعمل على المستقبلات التي تؤدي إلى تقلص العضل الأملس كما أنه في مواضع أخرى ينبه المستقبلات بيتا مسبباً ارتخاء العضل الأملس. أما النورادرينالين فيعمل أساساً على المستقبلات ألفا. فتأثيره العام على الدورة الدموية هو تأثير تنبيهي يؤدي إلى ارتفاع سرعة نبضات القلب وارتفاع ضغط الدم ويسبب اضطراب نظم القلب arrhythmia. كما يزداد استهلاك الأكسجين ويرتفع غلوكوز البلازما والأحماض الدهنية الطليقة في البلازما ولكن تفاصيل هذه التغييرات معقدة للغاية. إن أهمية هذه التأثيرات مرضياً على وجه العموم وصماوياً على وجه الخصوص ليست مؤكدة كما أن تقييم وظائف الكاتيكولامين ليس ضروريا في كثير من الممارسات المتبعة حالياً.



شكل ٩ - ٤ إنتاج الكاتيكولامينات

أمراض لب الكظر

حتى الآن لم يرد ذكر علة إكلينيكية ناتجة عن قصور لب الكظر. ولكن قد تنبعث من خلايا اللب أورام مختلفة. ورم أرومه العصبية neuroblastoma ورم

خبيث حاد ينمو في الأطفال، وبعض ملامحه السريرية تنجم من إفراز الهرمون. الحالة الوحيدة التي تسبب علة لدى البالغين نتيجة لفرط الكاتيكولامين هي ورم القواتم phacochromocytoma وربما فرط التنسج اللبي الكظري.

ورم القواتم Phaeochromocytoma

الملامح السريرية

ينشأ هذا الورم عادة في الشباب من كلا الجنسين وقد يكون عائلياً بالتزامل مع ورام ليفي عصبي أو غدوم ينشأ في غدد صماوية أخرى. الملامح المألوفة لهذا الورم هي الصداع العرضي والتعرق والخفقان وارتفاع ضغط الدم، ولكن هناك متغيرات ومتقلبات جمة. فقد تكون الملامح شبيهة بالقلق وفرط الدرقية والداء السكري ونقص سكر الدم التلقائي. وأهم من ذلك قد تختفي الملامح العرضية فيصبح ارتفاع ضغط الدم ثابتاً مع مضاعفاته المعروفة ويصعب تمييزه من ضغط الدم الأساسي. عند الفحص قد نجد المريض نحيلاً مع فقدان الوزن. وربما نجد ارتفاعاً في ضغط الدم أو لا نجد. وقد نشاهد بعض الملامح التي توحي بفرط الدرقية كالرعاش وتسرع القلب والتعرق.

المرضيات

٩٠٪ من أورام القواتم تنشأ في اللب والأخرى قد تنشأ في أي جزء من السلسلة الودية، ١٠٪ منها خبيثة وربما توجد في الجانبين.

الأورام عادة مغلفة ولون مقطعها رمادي بني وعليه لطخات نزفية ونخر necrosis. أصل هذه الأورام الخلايا الكرمه لذا تتصبغ طبقاً لذلك.

التشخيص

يعتمد أساساً على وجود معدلات عالية من الكاتيكولامينات أو مستقلباتها في البلازما أو البول. قياس تفريغ الميتانفرين في البول على مدى ٢٤ ساعة هو الاختبار الأساسي في الوقت الحاضر.

كما أن التمييز بين تفريغ الأدرينالين والنورادرينالين في البول قد يساعد في التشخيص حيث أن النوارادرينالين يمكن أن يكون منشؤه أوراما غير أورام اللب. أما اختبارات الاحصار والتنبيه ما عادت تستخدم لأنها خطرة ولا يعول عليها كثيراً. إن معدلات هرمون الدرقية طبيعية ولكننا قد نجد الداء السكري الكيميحيوي.

العلاج

هو إزالة الورم أو الأورام. هذه العملية الجراحية تحفوها المخاطر نتيجة للصعوبة في التحكم في ضغط الدم قبل وأثناء وبعد العملية ولكن أمكن التوصل إلى وسائل ناجعة في التخدير للإيفاء بهذا الغرض. وقد استعملت مادة الفا ميتيل ـ ب ـ تيروسين كعلاج طبي لكبت إنتاج الكاتيكولامين.

* * *

قراءة أخرى

Anderson D.C. & Winter J.S.D. (Eds) (1985) *Adrenal Cortex*. Butterworths, London.

Hughes I.A. (1982) Congenital and acquired disorders of the adrenal cortex. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 11 (1), 89.

Levine S.N. & McDonald J.C. (1984) The evaluation and management of pheochromocytomas. *Advances in Surgery* 17, 281.

Nelson D.H. (1980) *The Adrenal Cortex*, W.B. Saunders, London.

Urbanic R.G. & George J.M. (1981) Cushing's disease — 18 years experience. *Medicine (Baltimore)* 60, 14.

الفصل العاشر

الخصية Testis

تشريح الخصية

في الجنين تتكون الخصيتين في حائط البطن الخلفي ولكن سرعان ما تتحرك إلى أسفل حتى تصل حلقة الأربي العميقة deep inguinal ring وفي الشهر السابع من الحمل تتحرك الخصية داخل القناة الأربية inguinal canal لتستقر في الصفن scrotum كما أن الحبل المنوي الذي يحتوي على الشريان والوريد والأسهر vas deferens يتبع نفس المجرى من الصفن إلى الحوض.

طول خصية الرجل البالغ ٤ سنتيمترات وحجمها ٢٠ ـ ٢٥ مليلتر. نسجياً تتكون الخصية من النبيبات ناقلة المني seminiferous tubules التي يكسوها نوعان من الخلايا (١) بزرات النطفة spermatogonia التي تنشأ منها النطاف spermatozoa. (٢) خلايا سيرتولي Sertoli cells التي تلعب دوراً مساعداً (؟ غذائي nutrient) للخلايا الانتاشية germinal cells. إن عملية الإنطاف داخل الظهارة الانتاشية تستغرق حوالي عشرة أسابيع تبدأ من خلايا من بزرات النطفة التي تتطور من خلال عدة أنواع من الخلايا النطفية وأرومات النطفة spermatids إلى النطاف الناضحة التي يتم ضخها داخل النبيبات. في الظهارة الإنتاشية يوجد تنظيم داخلي معقد يشتمل على سلسلة من التغييرات في نماذج الخلايا وربما تتفاعل الخلايا في مراحل تطورها المختلفة. بعد تفريغها داخل تجويفة النبيبة تمر النطاف في نبيبات دقيقة ملفوفة إلى أن تصل إلى البربخ

epididymis وهو أيضاً أنبوبة طويلة ملفوفة تقود إلى الأسهر vas deferens . تتخلل هـذه النبيـات خـلايـا ليـديـغ Leydig cells التي تفـرز الاستـيرويـدات خـاصـة التيستوستيرون .

في خصية الجنين تنمو خلايا ليديغ ربما بتنبيه من موجه القند المشيمائي chorionic gonadotrophin . خلايا غير متميزة تكسو النبيبات الغير مجوفة . وبعد الـولادة مباشرة تتقهقر خلايا ليديغ . بعد حوالي سن الخمس سنوات تنمو النبيات تدريجياً حتى يكتمل نموها مع خلايا ليديغ عند البلوغ .

فيزيولوجية الخصية

هرمونات الخصية

تحتوي خلايا ليديغ على الأنزيمات الضرورية لإنتاج الاستيرويدات العديدة ولكن أهمها كماً وتأثيراً بيولوجياً هو التستوستيرون . وهو الاستيرويد ج ١٩ ، هيدروكسي هـ ـ ١٧ C19, OH-17 (شكل ١٠ ـ ١) الذي يطلق منه حوالي ٢٠ ميكرومول يومياً «بطريقة عرضية episodical» ومن المحتمل أن يتحول التستوستيرون (لبعض النسج على الأقل) إلى الهيدروتستوستيرون الثنائي (DHT) قبل أن يؤدي مفعوله البيولوجي . يحدث هذا التحول لدرجة ما في الدورة الدموية ولكن الأرجح حدوثه في هيولي الأعضاء المستهدفة cytoplasm of target organs.

OH OH

O= O= H

تستوستيرون هيدروتستوستيرن الثنائي

شكل ١٠ ـ ١

بنيات التستوستيرون والهيدروتستوستيرون الثنائي

التحكم في وظيفة خلايا ليديغ

Control of Leydig Cell Function

هذه الخلايا ينبهها الهرمون الملوتن (LH) الذي تفرزه النخامي الأمامية. كما أن إطلاق الهرمون الملوتن يكبته التستوستيرون (انظر الفصل الثامن). الاستيروجين الطبيعي والاصطناعي أيضاً يكبتان إطلاق الهرمون الملوتن في الإنسان. إطلاق الهرمون الملوتن يخضع لنظم نهاري خفيف لذا فإن معدلات تستوسيترون البلازما ترتفع أثناء الليل ليصل إلى قمته منتصف النهار. إن تأثير الظهارة الانتاشية على معدلات الهرمون الملوتن أو التبستوستيرون مازال مشكوكياً فيه.

الاستقلاب **Metabolism**

ينتقل التستوستيرون في البلازما ملتصقاً بالغلوبيولين والألبومين اللاصق للهرمونات الجنسية وحوالي ٢٪ فقط تنتقل طليقة. الجزء الأكبر من التستوستيرون ينكص في الكبد ثم يقترن بالسلفات أو الغلوكورونيدات قبل تفريغه في البول في شكل اكسوستيرويد ـ ١٧. جزء ضئيل فقط من التستوستيرون يتحول إلى ايستروجين ولكن الجزء الأكبر من الأيستروجين في الذكور يتكون بهذه الطريقة.

تأثير الأندروجينات

يطلق المصطلح «أندروجين» على كل الاستيرويدات التي يشابه عملها عمل التستوستيرون (جدول ١٠ ـ ١).

جدول ١٠ - ١

الوظائف الفيزيولوجية للأندروجينات

في الجنين	تمايز الأعضاء التناسلية الذكرية
في البلوغ	النمو الخطي وانصهار المشاشة
	التناسب المذكر للهيكل (المناكب أوسع من الأوراك نسبياً)
	تضخم الحنجرة وانكسار الصوت.
	نمو الشعر الذكري
	تضخم القضيب وطيات الصفن والموثة
	تضخم العضلات وازدياد قوتها
تأثيرات نفسية	استهلال الكرع والقدرة الجنسية
الاستقلاب	ابتناء البروتينات (احتباس النيتروجين)
الحفاظ على العضلات	عندما يكتمل نمو العضلات يحافظ عليها بفعل الأندروجينات
في الإناث	التوزيع الذكري للشعر وتغييرات الحنجرة وتضخم البظر (ضمور الثدي والرحم نتيجة لكبت الهرمون موجه القند وغياب الايستروجين).

الاستيرويدات الابتنائية الاصطناعية

Synthetic Anabolic Steroids

لقد تم إنتاج استيرويدات اصطناعية عديدة في محاولة لإنتاج مركبات ذات مفعول ابتنائي للبروتين مثل مفعول التستوستيرون ولكن بدون تأثيرات اندروجينية. لقد تحقق بعض النجاح في هذا المجال ولكن المركبات التي انتجت والتي أطلق عليها «الأندروجينات الغير استرجالية» لم تجد نصيباً كبيراً في

الممارسات الإكلينيكية وقد تم سحب أغلبها من الأسواق في المملكة المتحدة ربما لسوء استعمالها من قبل الرياضيين.

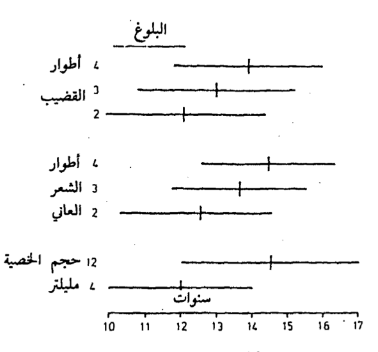
وظيفة النبيبات الخصوية

Testicular Tubular Function

إن نضج الظهارة الانتاشية germinal epthelium يتطلب الهرمون منبه الجريب من النخامي الأمامية ومعدلات عالية من التستوستيرون ـ كلاهما أساسي وجوهري ويفترض وجود عروة تلقيم راجع عن طريق مادة غير استيروجينية سميت «انهبين inhibin» تفرزها النبيبات وهي مادة كابتة للهرمون منبه الجريبات. لم يتم عزل الانهبين حتى الآن والدليل على وجوده غير مقنع. عندما تدمر الظهارة الانتاشية تدميراً شديداً يرتفع إفراز الهرمون منبه الجريبات ارتفاعاً مستقلاً عن التغيرات التي تطرأ على الهرمون الملوتن والتستوستيرون مما يؤكد على وجود جهاز تحكم آخر. من المحتمل أن يتم إنتاج الأنهبين في المبيض أيضاً. بالرغم من ما أحرز من تقدم في السنين القليلة الماضية إلا أن تركيب الأنهبين لم يتحدد بعد.

البلوغ Puberty

إن استهلال عملية البلوغ مازال مبهماً ولكن يفترض أن يكون الوطاء في فترة الطفولة حساساً نسبياً للأندروجين (ويشمل الأندروجين الكظري) فيؤدي ذلك إلى كبت إفراز الهرمون مطلق الهرمون موجة القند وعندما ينضج الوطاء يقل تحسسه فيبدأ إفراز الهرمون مطلق الهرمون موجه القند، يلي ذلك إفراز الهرمون موجه القند فتنضج الخصية وتطلق التستوستيرون. لذا فإن المرحلة الأولى للبلوغ هي تضخم الخصيتين. إن نمو اللحية من العلامات التي تأتي لاحقاً. تعريف مراحل البلوغ والمدى الزمني الطبيعي له (شكل ١٠ ـ ٢) قد وصفها تانر (انظر قراءة أخرى). إن تقييم حجم الخصية يجري بالمقارنة مع «مقياس الخصية» الذي يتكون من مجموعة من كرات بيضية الشكل يتراوح حجمها من ٢ إلى ٢٥ مليلتر.



شكل ١٠ ـ ٢

توقيت البلوغ الذكري. كل خط أفقي يمثل ٩٤٪ من كل الذكور الطبيعيين أي في ٣٪ يحدث البلوغ مبكراً وفي ٣٪ متأخرا. الخطوط الرأسية تشير إلى النواصف، أي العمر الذي يصل فيه ٥٠٪ من الصبية الطبيعيين إلى تلك الدرجة من النمو.

الشيخوخة Ageing

لاشك من وجود اياس ذكرى كالاياس عند الإناث ولكنه تدريجي ونسبي ومتغير ولا تصحبه ملامح مميزة بالمقارنة للاياس الأنثوي. نتيجة للقصور الخصوي الأولي البطيء ينخفض إنتاج التستوستيرون تدريجياً وتقلبياً بعد حوالي سن الخمسين. من ناحية ثانية ترتفع معدلات الغلوبيوين اللاصق للهرمونات الجنسية مما يجعل معدلات التستوستيرون الطليق تنخفض إنخفاضاً ملحوظاً. استجابة لذلك ترتفع معدلات الهرمون الملوتن وتزول القدرة على الجماع تدريجياً. ولكن الخصوبة قد تدوم حتى بلوغ الشيخوخة.

تقييم الوظيفة الخصوية

Assessment of Testicular Function

التقييم الهرموني

قياس تستوستيرون البلازما هو خير اختبار متاح حتى الآن. إن ارتفاع معدل الهرمون الملوتن في البلازما يشير إلى علة خصوية أولية . قياس تستوستيرون البلازما بعد التنبيه بالهرمون موجه القند المشيمائي (الذي يعمل كالهرمون الملوتن) يمكن استقلاله لاختبار استجابة خلية ليديغ. لا يمكن التنبؤ بموعد استهلال البلوغ بقياس معدلات التستوستيرون أو الهرمون موجه القند، لأن معدلاتها ترتفع فقط مع تطور البلوغ.

تقييم النبيبات: فحص السائل المنوي (عد النطاف)

يتم الحصول على عينة حديثة من السائل المنوي بالاستمناء باليد masterbation ثم يوضع في وعاء زجاجي نظيف ويترك حتى يصبح سائلاً وتعد النطاف خلال ساعة أو ساعتين. كما تحضر لطاخة smear حديثة لتحديد نسبة النطاف التي تتحرك طبيعياً. ويمكن فحص شكلياء morphology النطاف وإجراء بعض التحاليل الكيميائية على المني. قد نشرت عدة مقادير طبيعية لنتائج فحص المني ربما لأن العينات التي تؤخذ من شخص واحد تختلف اختلافاً جوهرياً. مقدار المني يتراوح بين ٢ ـ ٦ مليلتر وتعداد النطاف يزيد عادة عن ٥٠ مليوناً في المليلتر الواحد ولكن قد تنخفض إلى ٢٠ مليونا دون أن تؤثر على الخصوبة. عموماً كلما تحسنت نوعية المني من كل جوانبه كلما زادت فرصةُ الحمل.

الخزعة الخصوية

الحصول على خزعة خصوية أمر سهل مع اتخاذ الحذر لتفادي البربخ epididymis بعدها يقل عدد النطاف مؤقتاً. التحليل النسجي صعب وقد اقترحت تصنيفات عديدة له. لا مبرر للخزعة الخصوية كاجراء روتيني.

أمراض الخصيتين

سوء نزول الخصيتين
Maldescent of the Tests

(اختفاء الخصية Cryptorchidism)

في ٩٠٪ من الحالات عند الولادة نجد الخصيتين داخل الصفن وفي معظم الحالات الأخرى يتم ذلك بعد الولادة مباشرة لذا نجد أنه عند البلوغ ما لا يزيد عن ٠,٥٪ من الحالات تبقى الخصية خارج الصفن في جانب واحد. في سن الطفولة يمكن أن تنسحب الخصيتين داخل القناة الأربية بسهولة (اختفاء الخصية الكاذب Pseudocryptorchidism). ربما تكون الخصية التي لا تنزل في الصفن غير طبيعية ولكن في حالات ضئيلة يمكن التعرف على السببيات.

علاج هذه الحالات قابل للجدل خاصة تحديد السن المناسب للقيام بأي إجراء علاجي. فيما يلي خطة معقولة لعلاج هذه الحالات غير أن بعض الأطباء ينصحون ببدء العلاج في سن مبكرة، سن الثانية أو الثالثة وبعضهم يتساءل عن جدوى العلاج الهرموني.

١ ــ إذا تزامل الفتاق مع اللوي torsion تجري العملية في سن الرضاعة.

٢ ــ إذا كانت الأعضاء التناسلية الأخرى طبيعية وأن طول الفتى طبيعي فلا حاجة لأي إجراء قبل سن الخامسة. أما في حالة الشك في سلامة الأعضاء التناسلية الأخرى أو إذا تعسر إدخال أي من الخصيتين داخل الصفن فمن الضروري إجراء تحليل صبغوي. Chromosome analysis.

٣ ــ في سن الخامسة أو عند توقع حدوث البلوغ يعطى المريض الهرمون موجة القند المشيمائي الآدمي human chorionic gonodotrophin (HGH) تحقن ٤٠٠ وحدة في العضل ٣ مرات أسبوعيا لمدة ثلاثة أسابيع (عدة أسابيع أخرى قد اتبعت). فإذا بدأت الخصية في النزول يمكن الافتراض أنها ستستمر في النزول عند البلوغ أيضاً حتى ولو تراجعت في هذه الأثناء.

٤ ــ إذا لم يؤثر تناول الهرمون موجه القند المشيمائي الآدمي يجب إجراء استكشاف جراحي لأنه يتيح الفرصة للتعرف على الخصية المتبذة الحقيقية وإدخال الخصية في الصفن (تثبيت الخصية orchidopexy) إذا سمح بذلك طول الحبل المنوي.

٥ ــ إذا تعسر إنزال الخصية في الصفن ينصح الاخصائيون باستئصالها خوفاً من مخاطر الخباثة المتزايدة إذا ما تركت في مكانها.

أورام الخصية Testicular Tumours

الغالبية العظمى من أورام الخصية خبيثة وقليل منها يفرز هرمونات. الأورام التي تحتوي على سرطانات مشيمائية تفرز الهرمون موجه القند المشيمائي الآدمي HCG ووجوده في البول مؤشر مفيد. أورام خلايا ليديغ قد تفرز الاندروجينات فتسبب البلوغ المبكر ولكن تأثيرها على البالغين قليل. في الحالات النادرة يفرز ورم خلايا ليديغ الايستروجينات التي تسبب الاستئنات feminization.

القصور القندي الأولي Primary Hypogonadism

القصور الخصوي قد يؤثر على خلايا ليديغ أو على النسج الانتاشي أو على الاثنين معاً. قصور وظيفة خلية ليديغ المنفرد يمكن التعرف عليه في حالتين هما التنكس البطيء الذي يواكب الشيخوخة (انظر قبله) وقصور إنتاج الاستيرويدات في بعض الأشكال النادرة للمتلازمة الكظرية التناسلية. أما قصور النسج الانتاشي المنفرد فيسبب العقم فقط بدون أي عواقب أخرى ـ وستتم مناقشته فيما بعد.

قصور النبيبات وخلايا ليديغ المشترك

Combined Tubular and Leydig Cell Failure

هناك اختلاف كبير في درجة حدة الضرر الذي يصيب كلا منهما.

الملامح السريرية

تعتمد الملامح السريرية على عمر المريض ووقت حدوث الأذى الخصوي . إن كان مبكراً فلن تتم عملية البلوغ . فإن لم يكن هنالك خلل موضعي كسوء نزول الخصية لن تتضح المشكلة إلا في فترة البلوغ . وفي وقت لاحق ـ بعد بلوغ الرشد ـ تظهر على المريض علامات شبه الخصي eunuchoid فيكون المريض متوسط الطول أو أطول من المعدل لأن النمو يستمر إلى منتصف العشرينات . الأذرع والأرجل طويلة نسبياً بالمقارنة مع الجزع لذا يصبح الباع span أوسع من الطول والمسافة من العانة pubis إلى العقب heal أطول من المسافة من العانة إلى التاج crown . كمية الدهن في الجسم تتفاوت ولكن حياط contour الجسم يميل إلى الحياط الأنثوي مع اتساع الورك وضعف العضلات . ويقل الشعر العاني والجسدي . اللحية لا تنمو ونمو القضيب والصفن ضئيل والخصية صغيرة وصلبة وتثدي الرجل من الجانبين مألوف في هذه الحالات . الكرع libido والقدرة الجنسية ضعيفة أو مفقودة تماماً والسلوكيات يسودها الجبن . علامات شبه الخصي متفاوتة ووظيفة خلية ليديغ تقترب من الطبيعي أحياناً فلا تتضح معالم شبه الخصي . ويعاني المرضى من عدم الاخصاب إلا في الحالات النادرة الاستثنائية . أما إذا حدث الأذى الخصوي بعد البلوغ فيبقى تكوين الجسم طبيعياً وتزول الخصائص الجنسية الثانوية تدريجياً على مدى سنين طويلة . أما الكرع والقدرةالجنسية فقد تبقى مصانة بدرجة ملحوظة .

السببيات

عدم التكوين الخصوي (انعدام الخصية anorchia) :

في هذه الحالات النادرة نجد بقايا زجاجية صغيرة للخصية داخل صفن لم يكتمل نموه .

توقف النزول: توقف نزول الخصيتين يوحي بخلل جسيم أما أولياً أو ثانوياً لوضع الخصية الشاذ . توقف نزول الخصية من جانب واحد له أهميته أيضاً

لأنـه كثيراً مـا نجد أن وظيفـة الخصية الأخـرى منتقصة خـاصة وظيفـة النبيبـات بالرغم من أن مظهر الخصية يوحي بأنها طبيعية.

عدم تكوين النبيبات حاملة المني Seminiferous Tubules Agenesis

(متلازمة كلينفلتر Klinefelter's)

الصبغيات التناسلية غير طبيعيـة في أغلـب المرضى الـذين يعانـون من هذا الـداء ويتمثل ذلـك في ٤٧ XXY مع لـطاخة فمـوية إيجـابية للكـروماتـين (انظر الفصل الحادي عشر) وقد يحدث تزيق الصبغيات chromosome mosaics. تـظهر مثـل هذه الحـالات في حوالي ١ : ٦٠٠ مـولود ذكـر حي. إن مـدى الأذى الـذي يصيب النبيبات وخلية ليديغ متفاوت وبعض المرضى يبدون كأنهم ذكور طبيعيون ولكنهم عقم. وهنالك ارتفاع في نسبة حـدوث التعويق الـولادي والاضطرابـات السلوكية وتدني معدل الذكاء اللفظي في متلازمة كلينفلتر.

الحالات الولادية المتزاملة Associated Congenital Abnormalities

توجد نماذج نادرة للقصور القندي ربما يكون سببها عيب جيني متزامـل مع عيـوب أخرى مثلما نـراه في حثل تـوتر العضـل dystrophia myotonica ومتلازمـة لورانس مون ـ بيدل ومتلازمة رايفنشتاين.

الأضرار المكتسبة Aquired

- لوي الخصيتين من الجانبين bilateral torsion of the testes ـ يحدث مع الشذوذ الولادي للغلالة الغمدية tunica vaginalis وقد يسبب أضراراً جسيمة.
- التهـاب الخصية من الجـانبين bilateral orchitis ـ يحـدث في كثير من حـالات الخمـج الفـيروسي خـاصـة في النكـاف mumps. في أغلب الحـالات يشفى المـريض شفاءً كـاملاً إلا في حـالات الالتهاب الشـديـد الـذي قـد يؤدي إلى الضمور.
- أضرار متنوعة.

قد تخرب الخصيتين بالإشعاع أو العقاقير السامة للخلايا أو ترسيب الحديد في حالات الصباغ الدموي haemochromatosis وقد يحدث الأذى في حالات التشمع cirrhosis، ربما نتيجة للتغييرات التي تطرأ على استقلاب الاستيرويدات وفي حالات الشلل السفلي paraplegia. في هذه الحالات يكون السبب غامضاً. أن تدمير الظهارة الانتاشية على وجه العموم يتم بطريقة أسرع من تدمير خلايا ليديغ. وقد يسبب تناول الكحول انخفاضاً مباشراً في وظيفة الخصية.

التشخيص

إن تشخيص القصور القندي قبل البلوغ أمر مستحيل إلا إذا كانت الخصيتان غير طبعيتين ويمكن تثبيت التشخيص فقط إذا وجد اعتلال صبغوي ملحوظ. أما بعد البلوغ قد يكون السبب واضحاً من التاريخ الطبيعي للمرض والفحص الجسدي. إن قياس تستوستيرون البلازما يحدد مستوى وظيفة خلية ليديغ. ارتفاع معدل الهرمون الملوتن في البلازما يستبعد احتمال وجود القصور القندي الثانوي. ارتفاع الهرمون منبه الجريب في البلازما يحقق نفس الغرض بالإضافة إلى أنه مؤشر لاعتلال الظهارة الانتاشية الجسيم. أما الفحص الصبغوي فقد يكون مفيداً للغاية. وفي الحالات النادرة قد يكون الحصول على خزعة خصوية biopsy ضرورياً.

العلاج

العلاج الاستبدالي بالأندروجين لقصور خلية ليديغ كاف (انظر بعده) ولا يوجد علاج ناجع لعطل الظهارة الانتاشية الأولى كما أن علاج نقص الأندروجين لا يساعد كثيراً. سوف تناقش معالجة عقم الذكور في الفصل الثالث عشر.

القصور القندي الثانوي

تعتمد الملامح السريرية على نوع قصور افراز الهرمون موجه القند هل هو قصور منفرد أم هو جزء من قصور النخامي الشامل وتعتمد كذلك على عمر

المريض عند حدوث العلة.

قبل البلوغ

قصور الهرمون موجه القند المنفرد: هذه حالة نادرة لا يرتفع فيها إفراز الهرمون موجه القند في وقت البلوغ الطبيعي. فيما عدا ذلك تبقى الوظيفة الوطائية النخامية طبيعية. عرفياً يجب أن يبلغ المريض سن الثامنة عشر قبل أن نقر فشل البلوغ وليس تأخيره فقط ولكن الضغوط النفسية لدى المريض أو إصرار الوالدين قد تجعل من الصعب الانتظار لذلك الحين. قد تكون الحالة عائلية ومتزاملة مع شذوذ ولادي آخر. وقد يشكو المريض من الخشام (فقد حاسة الشم) anosmia وفي هذه الحالة يستعمل الاصطلاح « متلازمة كالمان » Kallman's Syndrome. حقن الهرمون المطلق للهرمون موجه القند يؤدي إلى افراز الهرمون موجه القند مما يوحي بأن العيب الأساسي في الوطاء. العلاج بالهرمون موجه القند المشيمائي الأدمي (٤٠٠٠ وحدة تحقن ٣ مرات أسبوعياً) لعدة أشهر قد يحرض البلوغ ولكنه لن يعيد الخصوبة. في بعض الأحيان قد تعود الأمور إلى طبيعتها بعد تكرار العلاج وإلا فلابد من اتباع أسلوب العلاج طويل المدى بالأندروجين.

قصور النخامي الشامل: في هذه الحالة يكون عوز الهرمون موجه القند جزءاً من قصور النخامي الشامل المتميز بالنمو البطيء. هنالك عدة أسباب محتملة (انظر الفصل الثامن) ولكن من أهمها الورم القحفي البلعومي craniopharyngioma

بعد البلوغ

عوز الهرمون موجه القند المنفرد: حدوثه نادر في الذكر البالغ إذا كان طبيعياً من قبل ولكنه قد يتسبب في فقد الخصائص الجنسية الثانوية تدريجياً والعنانة والعقم. والعلاج بالأندروجين يصحح كل هذه الاضطرابات ماعدا الخصوبة.

قصور النخامي الشامل: (انظر الفصل الثامن) يؤدي إلى صورة سريرية يطغى عليها القصور الكظري والقصور الدرقي أما القصور القندي فلا أهمية له نسبياً. العلاج بالأندروجين قد يساعد قليلاً ولكن ليس ضرورياً، غير أنه قد يساعد في إبطاء تخلخل العظام osteoporosis

العلاج الاستبدالي بالأندروجين

Androgen Replacement Treatment

التستوستيرون في حد ذاته خامل نسبياً إذا أخذ فموياً. أما ميثال التستوستيرون فيمكن تناوله تحت اللسان ولكنه قد يسبب اليرقان الصفراوي cholestatic Jaundice. العلاج باسترات التستوستيرون علاج آمن وناجع.

يمكن تناول أنديكانوت التستوستيرون فموياً بجرعات تتراوح بين ٤٠ ـ ١٢٠ مليجراماً يومياً ولكن من الصعب بلوغ معدلات طبيعية للتستوستيرون في البلازما، كما أن العلاج باهظ الثمن. العلاج الأفضل هو حقن استرات التستوستيرون الممزوجة في العضل بجرعات مقدارها ١٠٠ مليجرام أو ٢٥٠ مليجرام كل أسبوعين أو أربعة أسابيع. قد تكون الاستجابة بطيئة مع تأثير متزايد، خاصة على نمو الشعر، على مدى عدة سنوات. أما استجابة الوظيفة الجنسية والحالة العقلية لهذا العلاج جيدة في أغلب الحالات. لتحريض البلوغ يجب أن يبدأ العلاج الاستبدالي بجرعات صغيرة تزاد تدريجياً على مدى سنتين.

البلوغ المتأخر

هذه مشكلة مألوفة نسبياً وذات أهمية بالغة عند الصبي ووالديه.

المعالجة

الخطوة الأولى هي مقارنة عمر الصبي ودرجة نموه الجنسي مع المعدلات الطبيعية. (انظر قراءة أخرى وشكل ١٠ ـ ٢) وأيضا مقارنة الطول مع جداول النمو الطبيعي (انظر الفصل الثامن). الفحص الجسدي ضروري في

هـذه الحالات ولا سبيـل للتنبؤ بالبلوغ لـذا يجب أن تكون المعـالجة مـرنة . يمكن إتباع الاستراتيجية التالية :

١ ـ إن لم يكن البلوغ متـأخراً حقيقـة (أي ليس بعد الجـزء المئوي الثـالث) مـع طـول طبيعي وفحص جسدي سليم فيجب طمـأنة المـريض والاستمرار في مراقبته .

٢ ـ اذا كان البلوغ متأخـرا والطول متخلفـا ولكن الأعضاء التنـاسلية الخـارجية طبيعية والصبي معافاً يصبح تشخيص البلوغ المتأخر البنيوي أكثر احتمـالاً . كما أن تخلف العمر العظمي المتوسط يتـماشى مع هـذا التشخيص. في أغلب الحالات يمكن تفادي الاستقصـاءات المعقدة ولكن يجب أن يخضـع المريض إلى فـترة من المراقبـة فإذا زاد حجم الخصيـة زيادة مـرموقـة يطمـأن المريض ويخضـع إلى فترة أخـرى من المراقبـة . أما إذا لم تـظهر عـلامات النمـو عـلى الخصية يصبح اجراء الاستقصاءات الهرمونية ضرورة لا مفر منها .

٣ ـ إذا كـان البلوغ متأخـراً مع شـذوذ جسدي مثـل التشـدي واختفـاء الخصيـة وتثبيت الخصية السالف يوصي بإجراء تحليل صبغوي ومقايسات هرمونية وقد يساعد اختبـار التنبيه بـالهرمـون القندي المشيـائي الآدمي في تشخيص مثل هذه الحالات .

٤ ـ إذا لم يستهل البلوغ لأي سبب من الأسباب يجب تحـريضه . هنـاك اختلاف حـول العمر الـذي يبدأ فيـه تحريض البلوغ ولكن مـا بـين السـادسـة عشر والشـامنة عشر عمـر مناسب ولكن يعتمـد على شعـور الصبي ووالـديـه . إن تحريض البلوغ يسبب التحام المشـاشات ويـوقف النمو. هنـاك شك حـول نقصان الطول عند إكتمال النمو إذا تم التحريض مبكراً .

٥ ـ إذا أمكن إظهار استجابة الخصيتين للهرمون القندي المشيائي الآدمي وبـدا الـوطاء والنخـامي طبيعيين قـد يكون مفيـداً تحريض البلوغ بحقن الهرمون القندي المشيائي الآدمي لمدة ثلاثة أشهر لأنه قد يتبعه نمو طبيعي . إذا فشـل ذلـك أو إذا وجد خلل خصـوي أو نخامي فيجب تحـريض البلوغ تـدريجيـاً

بالأندروجينات (انظر صفحة ٢٥٨). إن مناقشة الحالة مع المريض وأقاربه مناقشة مستفيضة لاسيما موضوع الخصوبة ركن هام من أركان المعالجة.

البلوغ المبكر Precocious Puberty (النضوج الجنسي المبكر Sexual Precocity)

هنالك نوعان ـ كامل وجزئي.

الكامل

يعني بلوغاً مثالياً بكل ملامحه المعتادة بما في ذلك الانطاف spermatogenesis (وبتسلسله الطبيعي في أغلب المرضى) مع نضج جنسي ولكنه في سن مبكرة. في حالات نادرة قد يكون السبب غامض وفي النهاية يصبح المريض كهلاً طبيعياً. ولكن السبب المألوف للبلوغ المبكر عند الصبيان هو مرض مخي عضوي مثل الورم أو التهاب الدماغ أو موه الرأس hydrocephalus. ليس هنالك علاج متفق عليه فقد استعملت البروجستوجينات ومضادات الأندروجين في العلاج.

الجزئي

يعني البلوغ الناقص نتيجة للإنتاج المتبذ للهرمون موجه القند أو الأندروجين. في الحالة الأولى قد يكون البلوغ طبيعياً ولكن الورم الذي يفرز الهرمون موجه القند خبيث في كل الأحوال وتتضح معالمه في وقت وجيز. قد يكون مصدر الأندروجين المتبذ ورم خلية ليديغ أو المتلازمة الكظرية الجنسية فيؤدي إلى الاسترجال بدون نمو خصوي. البلوغ المبكر قد يتسبب فيه تعاطي الهرمون عنوة أو عن طريق الخطأ.

تثدي الرجل Gynaecomastia

عند البلوغ

بعض تضخم نسج الثدي يحدث في كثير من الصبيان عند البلوغ.

فيعانون من لويحة plaque مؤلمة تحت الهالة areola قطرها ١ ـ ٢ سم تنكمش تدريجياً وقلما تدوم لأكثر من سنوات قليلة. وليس مألوفاً أن يتضخم الثدي أكثر من ذلك أو يصير واضحاً. قد يحدث التغيير من جانب واحد وفي بعض الأحيان تتخذ الحلمة الشكل الأنثوي المقبب المألوف. يعتقد أن تثدي الرجل عند البلوغ ينتج عن زيادة نسبية في الايستروجين بالمقارنة لمعدل الأندروجين في منتصف البلوغ ولكن وجود التثدي من جانب واحد يعني أيضاً تغيير في استجابة النسج.

المعالجة

التثدي قد يسبب حرجاً شديداً ويثير الشكوك حول رجولة الصبي وسلوكه المستقبلي فالفحص الجسدي قد يحدد إن كان البلوغ طبيعياً. ومن المهم التمييز بين التثدي الحقيقي وورم الثدي نتيجة لتراكم الدهن عند الصبية السمان وفي هذه الحالة لا يمكن تحسس نسج الثدي. إذا كان البلوغ طبيعياً فلا داعي لإجراء استقصاءات. ولكن يجب طمأنة الصبي وأبويه طمأنة كاملة. أما في حالة الشك لابد من إجراء تحليل صبغوي. النسج الثدية تنكمش على مدى عدة سنوات ولكن إذا رغب الصبي فيمكن ازالتها جراحياً مع الحفاظ على الحلمة، ولا يوجد علاج طبي راسخ.

عند الكهول

أسباب التثدي في الرجل الكهل عديدة نورد فيما يلي أكثرها شيوعاً:

ـ القصور الخصوي الأولي.
ـ أمراض الكبد.
ـ العقاقير: خاصة الاسبيرونولاكتون والديجوكسين والفينوتيازين والسيماتيدين.
ـ العودة إلى التغذية الطبيعية (بعد الشفاء من داء عضال).
ـ السرطان خاصة السرطان القصبي bronchial
ـ الأمراض الصماوية كأورام النخامي وأمراض الدرقية وتضخم النهايات.
ـ الايستروجينات: مثل استعمال الاستيلبيسترول في علاج سرطان الموثة

prostate أو نتيجة للأورام التي تفرز الايستروجين.

ـ الشلل السفلي أو إصابات الصدر.

في الأحوال النادرة قد نجد معالم ثر اللبن galactorrhoea الذي يوحي بفرط البرولكتين في الدم. المعالجة تنطوي على البحث عن السبب المستبطن وعلاجه.

حجم الأعضاء التناسلية

إن القلق ينتاب الآباء والصبية قبل البلوغ أو بعده من جراء تأخر نمو الأعضاء التناسلية كجزء من القلق الذي ينتابهم نتيجة للبلوغ المتأخر أو إنعدام الوظيفة التناسلية. أما في الأطفال صغار السن فالسمنة هي أساس المشكلة حيث يختفي القضيب بين طيات الدهن فوق العانة suprapubic ويبدو أصغر من حجمه الحقيقي. يمكن قياس طول القضيب ومقارنته بجداول المقاسات الطبيعية له. (انظر قراءة أخرى).

أما في المرضى الأكبر سناً ـ إن لم يكن هنالك خلل واضح ـ لا تعدو المشكلة عن أنها آمال غير واقعية عند المريض قد تؤدي إلى مشاكل نفسية جسيمة. لا جدوى من العلاج بالأندروجين أما الوسائل التي يعلن عنها حالياً بأنها تزيد من حجم القضيب فلا ضرر منها ولكنها لم تخضع لتقييم علمي سليم.

العنانة Impotence

هي عدم القدرة على النعوظ أو على الحفاظ عليه لإجراء العملية الجنسية وقد يتأثر الدفق ejaculation أو لا يتأثر. في بعض الأحيان قد يفشل الدفق بالرغم من النعوظ الطبيعي والسبب في ذلك عادة اضطراب عابر ناتج عن الإعياء أو تناول الكحول. الغالبية العظمى من الذين يطلبون النصح عن العنانة يحتفظون برغبة جنسية طبيعية ولكن قد تزول الرغبة الجنسية. مشكلة التدفق التراجعي أو المبكر مشكلة مختلفة وربما لا تكون لأسباب عضوية على الإطلاق.

أسبـاب العـانـة

يمكن تصنيف العانة في أربع مجموعات:

١ ـ أسباب نفسية: Psychogenic

قد تكون شكوى منفردة أو قد تواكب الأمراض العقلية خاصة الاكتئاب. أما الشكل المنفرد قد يكون انتقائياً يحدث فقط في بعض الأزواج نتيجة لتنافر بينهما.

٢ ـ العقـاقير:

كثير من العقاقير تضعف النعوظ. وتنجم المشاكل عادة مع العقاقير النفسية المنبهة والعقاقير التي تستخدم في علاج ارتفاع ضغط الدم بما في ذلك العقاقير المدرة للبول كما أن لتناول الكحول نفس الأثر.

٣ ـ أسباب جسدية:

إصابة الأعصاب أثناء جراحة الحوض أو الموثة قد تمنع النعوظ كما أن أمراض الشرايين قد تحد من سريان دم القضيب. من أهم الأمراض التي تسبب العنانة الداء السكري الذي يؤدي إلى الاعتلال العصبي التلقائي.

٤ ـ القصور القندي:

القصور القندي قد يكون أولياً أو ثانوياً مع نكوص القدرة الجنسية نتيجة لعوز الأندروجين. الارتفاع الكبير في معدل برولكتين البلازما قد يسبب العنانة. فإذا حدث الخلل قبل البلوغ فلن تكتمل الوظيفة الجنسية أما إذا بدأ الخلل في وقت لاحق قد تزول القدرة الجنسية قبل الكرع لأنه سلوك وعادة أكثر من أي شيء آخر. وضع مماثل لهذا قد ينجم من فرط في الأندروجين داخل المنشأ endogenous (من ورم أو تشمع كبدي) أو نتيجة للمعالجة بالأندروجينات وفي هذه الأحوال تزول القدرة الجنسية تدريجياً خاصة سرعة واكتمال النعوظ نتيجة للإياس الذكري.

يجب البحث عن الأسباب الجسدية بالفحص الروتيني وتاريخ تطور المرض. ومن المفيد التقصي في علاقات المريض الشخصية وحالته العقلية. فإذا راودك شك في اعتلال الوظيفة الخصوية قد يكون من المفيد قياس تستوستيرون البلازما ولكن معدله قد ينخفض قليلاً في حالات العنانة النفسية. كما يجب البحث عن فرط برولكتين الدم.

العلاج يوجه نحو إزالة العوامل المستبطنة كالعقاقير وقد يساعد ذلك في علاج الأمراض العقلية المسبقة. فإذا كان معدل تستوستيرون البلازما طبيعياً فلا جدوى من المعالجة بالأندروجين ولكن لا ضرر منه وقد يتوقعه المريض. لا يوجد علاج ناجع للأنواع الجسدية لأن الخلل مستديم في مثل هذه الحالات.

لقد تحسن علاج حالات العنانة المنفردة النفسية تحسناً ملموساً بإدخال الطرق السلوكية مثل أساليب ماسترز وجونسون ولا جدوى من استعمال الهرمونات في الكثير من هذه الحالات.

* * *

قراءة أخرى

Burger H. & De Kretser D. (Eds) (1981) *The Testis*. Raven Press, New York.

Federman D.D. (1985) The testis. *Contemporary Endocrinology* **2**, 157.

Fonkalsrud E.W. & Mengel W. (Eds) (1981) *The Undescended Testis*. Year Book Medical Publishers, Chicago.

Jeffcoate W.J. (1986) Impotence: Science and sciencibility. *British Medical Journal* **292**, 783.

Lee P.A. *et al.* (1978) Micropenis, I. criteria, etiologies and classification. *The Johns Hopkins Medical Journal* **146**, 156.

New M.I. & Levine L.S. (1984) Recent advances in 21-hydroxylase deficiency. *Annual Review of Medicine* **35**, 649.

Snyder P.J. (1984) Clinical use of androgens. *Annual Review of Medicine* **35**, 207.

(Excellent charts containing the normal ranges for the stages of puberty from Tanner and Whitehouse are available from Creaseys of Hertford Ltd, Castlemead, Hertfordshire SG14 1LH.)

الفصل الحادي عشر
اضطرابات التمايز الجنسي
Disorders of Sex Differentiation

ليس من الغـريب أن نجـد أن المـلامـح والخصـائص العقليـة لبعض الأشخاص لاتوحي بأنهم ذكورا أوإناثا. لا يوجد معيار مبسط لتحديد الجنس وقد يكون ضروريا أن يتم تحديد الجنس بعد دراسة عدة خصائص منها النمط الجيني والعـادات (النمط الظاهـري) والقند والأعضـاء التناسليـة الداخليـة والخارجيـة والهـرمونـات ودور الجنس. ففي الحـالات الخنثيـة intersexual قـد تكـون هـذه الخصـائص غير منسجمـة. التصنيف الموضـح أدناه تصنيف مختصر حـذفت منـه الأنماط النادرة.

وبمـا أن الأنمـاط الآتيـة وردت في مكـان آخـر من هـذا الكتـاب فلن يتم مناقشتها هنا وهي:

١ ـ الـذكور ذوو الأنمـاط الخارجية phenotypic مـع صبغيـات شـاذة (متـلازمـة كلينفلتر Klinefelter's Syndrome ـ الفصل العاشر).

٢ ـ الإناث ذوات الأنماط الخارجية مع صبغيات شاذة (متلازمـة تيرنـر Turner's Syndrome ـ الفصل الثاني عشر).

٣ ـ المتلازمات التـذكيريـة musculinizing syndromes في إناث كن طبيعيـات في الماضي (الفصل الثاني عشر).

٤ ـ المتـلازمات الاستثنـائية feminizing syndromes في ذكـور كانـوا طبيعيـين في

الماضي (الفصل الثاني عشر).

نجد أن القند في الجنين الآدمي الطبيعي الذي لايزيد عمره عن ستة أسابيع نجده بدائيا ومتوسطاً بين الجنسين وبعد ذلك بقليل قد تؤدي الجينات التي تحدد الجنس والموجودة في الصبغي Y إلى تحويل القند إلى خصيتين. أما إذا كان التركيب الجيني أنثوي يبقى القند غير مميز ولا يظهر التركيب المبيضي حتى الأسبوع الثاني عشر.

عند الأسبوع الثامن يحتوي الجنين على كل من قنوات مولر التي تتطور إلى أعضاء تناسلية داخلية أنثوية وقنوات وولف التي تتطور إلى أعضاء تناسلية داخلية ذكرية. وفي الأشهر التالية يكتمل نمو زوج من الأنابيب ويزول الزوج الآخر. فإذا وجدت المبايض أو إذا انعدم القند تماما فإن المركبات الأنثوية هي التي تتكون. أما وجود خصية فيؤدي إلى النمو الذكري في ذلك الجانب. إن تنبيه قنوات وولف يأتي نتيجة للأندروجين الذي تفرزه الخصية أما زوال قنوات مولر فتتسبب فيه مواد غير استيرويدية وغير محددة تفرزها الخصية أيضا.

الجنين ذو الثمانية أسابيع له أعضاء تناسلية خارجية وسطي يمكن أن تتحول إلى تركيبات ذكرية أو أنثوية. فإذا وجدت المبايض أو انعدم القند يكتمل النمو الأنثوي دون تنبيه هرموني. كما يؤدي الأندروجين من الخصيتين إلى تحويل الأعضاء التناسلية الخارجية للنمط الذكري. الأندروجينات الخارجية قد تفي بنفس الغرض. أما التنبيه بمعدلات متوسطة من الأندروجين في كلا الجنسين يؤدي إلى أعضاء تناسلية خارجية متوسطة بين الجنسين.

يمكن القول أن التمييز الجنسي المتأصل موجه نمو النمط الأنثوي إلا إذا تم تحويله تحويلا خاصا. إن التحكم الجيني يتأتى عن طريق القند خاصة بنمو الخصيتين المبكر. لايوجد دليل على وجود تمييز جيني جنسي في الوطاء الآدمي أو في الدماغ.

الخنوثة Hermaphroditism

نشأ هذا التعبير من الأساطير الإغريقية. فقد أنجب الرب هيرمافروديتس من الأبوين هيرميز وافروديت (النموذج البدئي archetypal الذكري والأنثوي) وله المميزات الجسدية لكلا الجنسين. الرب في الفن الإغريقي الروماني يرسم عادة في شكل رأس انثوي وثديين وأعضاء تناسلية ذكرية مما يوحي بأن أمثلة لمتلازمة كلينفلتر قد تكون أصل الأسطورة. الخنوثة كتعبير تقني يطلق على الأشخاص الذين تجتمع فيهم النسج الخصوية والمبيضية معا أما الخنوثة الكاذبة فتعبير يطلق على الذين يتعارض فيهم القند والأعضاء التناسلية الخارجية.

الأعضاء التناسلية الغامضة

Ambiguous Genitalia

تحدث نتيجة لشذوذ في نمو الأعضاء التناسلية الخارجية في الجنين مع اختلاف في درجة اندماج الطيات الشفرية labial folds وموضع الأحليل urethra وحجم القضيب. وقد سجلت أشكال متباينة كثيرة.

الخنوثة الحقيقية

هذه حالة نادرة للغاية تتميز بوجود قند يحتوي على كل من النسج المبيضيه والخصوية (الخصية المبيضيه ovotestes) أو جود خصية واحدة مع مبيض واحد. النمط الخارجي قد يتراوح بين ذكر طبيعي تقريبا إلى أنثى طبيعية تقريبا. كما أن النمط النووي متغير أيضا.

الخنوثة الكاذبة الذكرية Male Pseudohermaphroditism

- الغير عائلية: هؤلاء المرضى لهم خصيتين، داخل البطن عادة مع أعضاء تناسلية خارجية متغيرة ورحم ونمط نووي ٤٦ XY بالرغم من أن بعضها مزيقات mosaics.
- العائلية: هذا النوع يطلق عليه تعبير «متلازمة الاستئنات الخصوي»

«Testicular Feminization Syndrome» (انـظر الفصـل الثـالث عشر تحت الضهى الأولى).

الخنوثة الكاذبة الأنثوية Female Pseudohermaphroditism

سببها المتلازمة الكظرية الجنسية في الإناث الطبيعيات (٤٦ XX). الإعتلال الإنزيمي يؤدي إلى إفراز الأندروجين من الكظر فيتسبب في درجات مختلفة من أنوثة الأعضاء التناسلية الخارجية في الجنين (انظر الفصل التاسع). أما الجزء الأكبر من باقي المرضى فيتأثرون بالأندروجين الذي أعطي لهم أو الذي تفرزه أمهاتهم أثناء الحمل وفي الأحوال النادرة لا نجد له سببا.

اختبار الصبغيات والكرومتين

Examination of Chromosomes and Chromatin

تزرع الخلايا خاصة كرويات الدم البيضاء ثم تضاف مواد تنبه تقسيم الخلايا ثم يوقف تقسيم النواه في الطور التالي metaphase. تصور الصبغيات وتصنف بشكل معياري يمدنا «بنمط نووي». يمكن استعمال أساليب التلوين المختلفة للحصول على معلومات إضافية. هنالك ٢٣ زوج من الصبغيات في الشخص الطبيعي. تكوّن الصبغيات الجنسية زوجا واحدا منها سميت XX (في الأنثى) و XY (في الذكر). يصبح النمط النووي عند الإناث ٤٦ XX وعند الذكور ٤٦ XY. كل الخلايا الجسدية تحتوي عادة على نفس النمط النووي ولكن في بعض الأحيان قد نجد مجموعة أو مجموعتين من الخلايا لها نمط نووي مختلف يسمى بالموزيق.

التعديلات التي تطرأ على الصبغيات التناسلية هي الوحيدة ذات الصلة الوثيقة بالتفريق الجنسي وقد سجلت منها عدة أنواع، أكثرها شيوعا موضحة بالجدول ١١ ـ ١. نماذج الصبغيات الجنسية التي يرد ذكرها حاليا ليست بالضرورة مميزة لمتلازمات اكلينيكية محددة.

جدول ١١ ـ ١ بعض أنماط الصبغيات الجنسية

النوع	التواتر	العواقب
٤٥ X	١ : ٣٠٠٠ من الإناث	متلازمة تيرنر
٤٦ XX	—	أنثى عادية
٤٧ XXX	١ : ١٦٠٠ من الإناث	غير مؤكده
٤٦ XY	—	ذكر عادي
٤٧ XXY	١ : ٦٠٠ من الذكور	متلازمة كلينفلتر
٤٧ XYY	١ : ١١٠٠ من الذكور	فرط الطول

الكروماتين النووي

تحتوي خلايا الإناث على نقطة واحدة مميزة داكنة اللون تحت الغشاء النووي مباشرة تسمى الكروماتين الجنسي أو «جسم بار» «Barr body». نجد أن عدد أجسام «بار» تقل عن عدد الصبغيات X بمقدار جسم واحد. لا تحتوي خلايا الذكور على جسم «بار».

يجري البحث عن الكروماتين في الخلايا الصدفيه squamous داخل الخد. ونجده في ٢٠٪ إلى ٥٠٪ من الإناث الطبيعيات. هذا الاختبار تم استبداله بالتحليل الصبغوي.

معالجة المرضى ذوي الجسم الجنسي المبهم

هناك ثلاث مراحل

١ ـ التشخيص

٢ ـ تحديد الجنس

٣ ـ العلاج

هنالك ميزات كبرى من استقصاء هذه المسائل بأسرع وقت ممكن حتى يكتشف وجود أعضاء تناسلية غامضة في المريض حديث الولادة. عند ذلك يجب

أن يخطر الآباء في الحال وتجري الاستقصاءات المناسبة. فالمقايسة الهرمونية تكشف عن التنسج الكظري الولادي كما أن دراسة الصبغيات ضرورية للغاية وقد تدعو الحاجة إلى أخذ خزعة من القند ربما عن طريق فتح البطن كما أن تحديد الجنس قد لايكون سهلا. إن حالة الأعضاء التناسلية الخارجية قد يكون العامل الأساسي الوحيد لأنه من السهل جدا أن ننشيء أعضاء تناسلية أنثوية جراحيا بالمقارنة للذكرية. إن تعاون الآباء في اتخاذ القرار أمر هام جدا وعندما يتم تحديد الجنس يمكن اجراء المرحلة الأولى من التعديل الجراحي وتتم إزالة القند الغير مناسب ويتم تسمية وتسجيل الرضيع بما يناسب ذلك. وفيما بعد يكون من الضروري اجراء جراحة إضافية وربما معالجة استبدالية هرمونية عند البلوغ.

ربما يكون الأمر أكثر عسرا في كبار السن فيجب الأخذ في عين الإعتبار الجنس الظاهر للمريض ونشأته ورغباته الشخصية. وفي كل الأعمار يحتاج المريض وذووه إلى الدعم المعنوي والنفسي.

اضطرابات التفريق العقلي الجنسي

Disorders of Mental Sexual Differentiation

ما هو مقبول الآن كشكل طبيعي من أشكال السلوك الجنسي خاصة الجنوسة homosexuality والسحاق lesbianism والإنحراف fetishism ليست لها أساس صماوي ولاتحتاج إلى معالجة هرمونية.

التحول الجنسي (Trans-sexualism) Gender Transfer

هذه مشكلة أكثر خطورة وليست بالندرة التي كانت تفترض. وخلافا لما سجل في الماضي قد يتأثر بها كلا الجنسين بالتساوي. فالمرضى ذكورا كانوا أو إناثا طبيعيون جسديا من كل الجوانب ولكنهم يؤمنون إيمانا قاطعا أنهم من الجنس المضاد لتركيبهم الجسدي وهذا الاعتقاد يحدث مبكرا في عهد الطفولة ولا تصاحبه ملامح المرض العقلي وهذا الاعتقاد لا تبدله الحجج والبراهين أو العلاج النفسي مهما كان. ليس مؤكدا إن كان لهذه العلة أساس عضوي مرتبط بالبيئة الهرمونية

داخل الرحم أو أنها اضطراب نفسي مرتبط بالأحوال العاطفية السائدة في فترة الرضاعة والطفولة.

معالجتها:

نسبه غير محددة من هؤلاء الأشخاص يرفضون قبول الوضع الراهن ويرغبون في التغيير. فيبدلوا أسماءهم وثيابهم وسلوكهم إلى الجنس الذي يعتقدون أنهم ينتمون إليه. ففي المملكة المتحدة إذا تم تدعيمهم بدليل طبي فإنهم يبدلون جنسهم في السجلات من أجل التأمين القومي أو من أجل التخديم. ولكنهم لا يبدلون جنسهم عند المسجل العام. ويلتمسون المساعدة الطبيه لتحويل بنيتهم الجسدية إلى بنية الجنس المضاد. هنالك مأزق أخلاقي يواجه الأطباء في اتخاذ القرار حول حجم المساعدة التي يقدمونها لهؤلاء المرضى في عملية التحويل. ولكن هنالك بعض الجراحين على استعداد تام لإجراء العملية الجراحية. إزالة الثديين والرحم والأعضاء التناسلية الخارجية الذكرية إجراءات جراحية سهلة وواضحة المعالم. ويمكن إنشاء مهبل مرض ولكن الصعوبة التي تواجههم والتي لم تذلل بعد هي بناء قضيب يؤدي وظيفته. قد تكون المعالجة الهرمونية ضرورية لتبرز الخصائص الجنسية الثانوية المرغوبة. وقد يكون من الصعب ايجاد جرعة آمنة نسبيا ترضي غرور المريض. أما النتائج والعواقب طويلة المدى فمازالت مبهمة.

* * *

قراءة أخرى

Bancroft J. (Ed.) (1982) Diseases of sex and sexuality. *Clinics in endocrinology and Metabolism* **11** (3) 597.

Dewhurst C.J. (1975) The aetiology and management of intersexuality. *Clinical Endocrinology* **4,** 625.

Jones H.W. & Scott W.w. (1971) *Hermaphroditism, Genital Anomalies and Related Endocrine Disorder* 2nd edn. Williams & Wilkins, Baltimore.

Meyer W.J. *et al.* (1981) Physical and hormonal evaluation of transsexual patients during homonal therapy. *Archives of Sexual Behaviour* **10** (4), 347.

Saenger P. (1984) Abnormal sex differentiation. *Journal of Pediatrics* **104** (1). 1.

Simpson J.L. (1982) abnormal sexual differentiation in humans. *Annual Review of Genetics* **16,** 193.

الفصل الثاني عشر
المبيض Ovary

التشريح

في المـرأة المكتملة النمو يـزن كل مبيض حـوالي ٧ جرامـات ويبلغ حجمـه ٣×٢×١ سم وكل مبيض متصل بظهر الرباط العريض broad ligament بواسـطة الرباط المبيضي ovarian ligament . يتكون المبيض مجهريـا من محفظة capsule من النسج الضام connectice tissue المسماه بالغـلاله البيضـاء tunica albuginea ومن تحتهـا القشرة التي تحتوي عـلى الجـريبـات المسجـاه embedded في نسيـج مـدعم يسمى السـدى stroma . تحت القشرة نجد اللب والنقير وفي السدى نجـد أنواعـا مختلفة من الخلايا الخلالية .

فيزيولوجية المبيض

ينتـج المبيض ثـلاثـة أنـواع من الاسـتـيرويـدات ـ الايسـتروجينـات والأندروجينات والبروجستيرون . المنشأ الخلوي لهذه الهرمونـات معقد ولا نفهمـه تماما . قد تكون الخلايا الخلالية مصـدر الايستروجينـات ولكن الجريبـات الناميـة مصدر رئيسي لها أيضاً . بعض التستوستيرون قد ينتج أيضا ولكن معظمه يتكـون بـالإنقلاب الخـارجي . أما الـبروجستيرون فمصـدره الأساسي الجسم الأصفـر . الايستروجين الرئيسي الذي يفرزه هو الايسـتراديول oestradiol (شكـل ١٢ ـ ١) ولكن الايسترون oestrone يوجد في البلازمـا أيضا بنفس الـتركيز . يفـرز المبيض

بعض الايسترون وبعضه يتكون بتحويل الايستراديول والبعض الآخر بتحويل الايستيرويدات الأخرى.

إن إفراز الهرمونات المبيضية يتحكم في الهرمون الملوتن والهرمون موجه الجريبات اللذان يفرزهما النخامي الأمامي خاصة الهرمون موجه الجريبات، مع تموجات كبيرة خلال الدورة الحيضية (انظر الفصل الثالث عشر). إن ايستراديول البلازما أقل التصاقا بالغلوبيولين اللاصق للهرمونات الجنسية من التستوستيرون ولكنه أكثر التصاقا من التستوستيرون بالألبومين. استقلاب الاستراديول يحدث أساسا في الكبد ويتحول إلى مركب آخر أقل فاعلية وهو الايستريول الذي يقترن بحمض الغلوكورونيك glucuronic acid ويفرغ في البول. أما البروجستيرون فيتحول إلى بريغنانيديول ويفرغ في البول في شكل غلوكورونيد أيضا.

شكل ١٢ - ١ تركيب الايستراديول والبروجستيرون

وظائف الايستروجينات

تجدها في الجدول ١٢ - ١. أن وظائف الايستروجينات الاصطناعية كالمسترانول لاتختلف كثيرا عن وظائف الايستروجينات «الطبيعية» الحيوانية منها والآدمية ولكنها ليست متطابقة تماما. فهمنا للتأثيرات النفسية للايستروجينات مازال ضئيلا وأهميتها في الكرع والمقدره على الايغاف orgasm مازالت مبهمه. مخاطر استعمال الايستروجينات دوائيا كموانع حمل فموية مثلا سيتم بحثها في الفصل الثالث عشر.

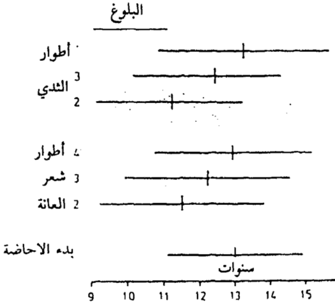
جدول ١٢ ـ ١ الوظائف الفيزيولوجية للايستروجينات

في البلوغ	طفرة في النمو الخطي وإنصهار المشاشه وتوسعة الحوض
	نمو الشعر العاني والإبطي
	تضخم الثدي والحلمه
	نضج الأعضاء التناسلية الخارجية
	استهلال الحيض والحفاظ عليه (بالبروجستيرون)
	زيادة الدهن تحت الجلد
وظائف نفسيه	تساند الكرع؟
وظائف استقلابية	يزيد التصاق الهرمونات في البلازما
	قد يسبب احتباس الملح
محافظه	تحافظ على غشاء المهبل المخاطي والإفرازات المهبلية كما تحـافظ على الرحم ونسج الثدي
	تحافظ على حجم الهيكل
في الذكور	تضخم الثدي
	(ضمور الخصيتين وزوال الكرع عن طريق كبت الهرمون موجه القند وغياب الأندروجين)

البلوغ الطبيعي Noromal Pubertry

يعتقد أن الوطاء في الطفولة حساس نسبيا للاستيرويدات الجنسية وربما يشمل ذلك الأندروجين الكظري. يستهل البلوغ بانخفاض حساسية الوطاء مما يؤدي إلى اطلاق الهرمون المطلق للهرمونات موجهة القند وهذا يؤدي إلى إفراز الهرمونات موجهة القند التي تنبه المبايض. من العلامات المبكرة للبلوغ ظهور براعم الثدي breast buds وآثار الشعر العاني pubic hair. إن مراحل وتوقيت

البلوغ بما في ذلك الحيض حددها تانر (انظر قراءة أخرى) وموضحه في الشكل ١٢ ـ ٢ . إن التغيرات في الحلمات تغيرات مميزه، ففي المرحلة الثانية والثالثة تتضخم وتصبح منصبغه وفي المرحلة الرابعة تصبح في شكل قبه بارزة في أعلى الثدي أما في المرحلة الخامسة عندما يكتمل نضج الثدي تتراجع الهالة الملونه areola وتصبح في مستوى واحد مع البشره حولها وتبقى الحليمات papillae وحدها بارزه.



شكل ١٢ ـ ٢ توقيت البلوغ الأنثوي. كل خط أفقي يمثل ٩٤٪ من كل الإناث الطبيعيات ـ أي في ٣٪ يحدث البلوغ مبكرا وفي ٣٪ متأخرا. الخطوط الرأسيه تشير إلى النواصف أي ٥٠٪ من الفتيات الطبيعيات وصلن إلى تلك الدرجة من النمو.

الشيخوخه ـ الأياس

Ageing- The Menopause

تبدأ وظيفة المبيض في الاضمحلال حتى سن الأربعين وتقل الخصوبه منذ ذلك الحين بالرغم من بقاء الدورة الحيضيه. قصور المبايض النهائي يحدث فجأة نسبيا، على مدى سنه أو سنتين. في هذه الأثناء يصبح نضوج الجريبات نادرا ثم يتوقف تماما ولكن الاباضه العرضيه قد تستمر لبضعة أشهر. قبل الاياس ببضعة أشهر يبدأ إفراز المبايض للأيستروجين في الإنخفاض ويستمر هذا الانخفاض إلا

إن يتوقف الإفراز كليه تقريباً. ومنذ ذلك الحين يستمر الحفاظ على معدلات الايستروجين (في كثير من النساء قد تكون المعدلات مرتفعة) بواسطة الأستيرويدات المستمدة من الكظر. إن أسباب القصور المبيضي غير معروفة ولكن يعتقد أنه يحدث نتيجة لتغييرات أوليه تطرأ على القند وهنالك استجابة سريعة من قبل النخامي الأمامية فيرتفع معدل الهرمون منبه الجريب FSH إلى حوالي عشرة أضعاف معدلاته قبل الأياس ويرتفع معدل الهرمون الموتن ضعفين تقريبا.

عواقب الأياس Consequences of the Menopause

الأعراض

إن التغييرات الحديثة التي تطرأ على السلوك الاجتماعي والعلاقات بين الجنسين واكبها اهتمام متزايد بالأياس وعلاجه. أعراض كثيرة نسبت للإياس ولكن بعضها أكثر تحديدا من البعض الآخر.

البيغات الساخنة Hot Flushes

أكثر من ٩٠٪ من النساء يعانين من هذه البيغات عند توقف الحيض وتستمر هذه البيغات فترة سنتين أو ثلاث ثم يقل تواترها إلى أن تتوقف. البيغات الساخنة المميزة تبدأ بشعور كريه في الأرجل يصعد إلى الجسم ويتبعه شعور بالدفء في بشرة الوجه وأعلى الصدر مصحوب بالبيغ الظاهر والعرق الذي يستمر لعدة دقائق. قد تحدث هذه البيغات في أي وقت من الأوقات وقد توقظ المرأة من النوم. كما أن تواترها يختلف من شخص لآخر وقد يتراوح تواترها من واحده إلى أكثر من عشرين بيغه في اليوم وقد تسبب حرجاً جنسيا للمرأة. يبدو أن سببها زعزعة المحرك الوعائي المرتبطة بالانخفاض المفاجيء في معدلات الايستروجين.

الأعراض العقلية

بالرغم من أن العديد من الأعراض مثل التعب والاكتئاب والهيوجيه

نسبت لـلاياس إلا أنها ليست من مميـزات الايـاس وهي تصيب نسبـة ضئيلة من النسـاء إذا ما قـورنت بالبيغـات الساخنـة وليست مرتبـطة دائما بتـوقف الحيض. بالرغم من ذلك فإن العديد من النساء يشعرن باعتلال الصحة لفترة قد تمتد لعدة سنوات وفي ذلك الحـين قد تكـون التغييرات المرتقبة في السن والأحـوال المنزليـة عسيرة يصعب عليهن تحملها.

التهاب المهبل Vaginitis

من أسوء وأشق عواقب الاياس هو انخفاض افرازات عنق الـرحم والمهبل مـع ضمور الغشـاء المهبلي. تؤدي هـذه التغييرات إلى عـسر الجـماع dyspareunia وربما إلى الخمج المهبلي.

النشاط الجنسي

بعـد الاياس ينخفض النشـاط الجنسي تدريجيـا ولكن نمطه بـالمقـارنـة مـع معـدلات الأندروجينـات والايسـتروجينـات لم يحظ بمـا يستحقـه من اهتـمام ومن الـواضـح أن الكـرع والقـدره عـلى الايغـاف orgasm لا يتـأثـران بمعـدلات الايستروجين خاصة لدى المرأة التي كانت تتمتع بحياة جنسية مرضيه من قبـل ولم تتعرض إلى وطأة عقلية رئيسيه.

الصحة العامة

أمـا فيما يختص بـالصحة العـامة فـإن أخطر عـواقب انخفـاض معـدلات الايستروجين هي تردي الشرايين والهيكـل العظمي ويتضـح أن للايسـتروجينات حتى موعد الاياس تأثيرا وقائيا على بطانة الشرايـين وعلى أجهـزة التجلط حتى أن معدل حدوث الأمراض الشريانيه الغالقة خاصة في القلب متدن جدا في منتصف العمر في النسـاء منه في الرجال، أما بعد الإياس فتزداد النسبه تدريجيا حتى تصبح متساويه تقريبا في كلا الجنسين عندما تتقدم السن. أما كثافة العظام فتبقى طبيعيه في كلا الجنسين إلى منتصف العمر ثم تضمحل تـدريجيا بـدون انقطاع. ويحـدث هذا بسرعه أكبر في النسـاء ربما لفقدهن الاستيرويدات الجنسيـة بطريقـه فجائيـه. من المشاكل المزعجه الزباء hirsutes المتزايد في الشفه العليا والوجه.

إن معالجة الإياس وما يصحبه من أعراض بالعلاج الهرموني الاستبدالي وجدت ما تستحقه من اهتمام متزايد في السنوات القليلة الماضية. إن فهمنا للإياس قديما وحديثا يخضع لمراجعة دقيقه ولكننا نفتقر للبيانات المحكمه.

للايستروجينات فاعليه مميزه في تخفيض حدة البيغات الساخنه ولكن فاعليتها في أعراض الاياس الأخرى مشكوك فيها وقد سجلت استجابات غفل placebo كثيره. يمكن تخفيف حدة التهاب المهبل بالايستروجينات الموضعيه أو المجموعيه systemic. إن قيمة العلاج طويل المدى بالايستروجين لمنع تخلخل العظام وتحسين الحاله الصحية لم يثبت بعد وأمان استعمالها مازال مدارا للشك. الخطه التالية تعتبر حلا وسطا معقولا:

١ ــ إذا طغت الأغراض العامة فإن طمأنة المريض والتعاطف معه أمور ضرورية. قد يحتاج المريض لبعض العقاقير النفسيه لعلاج الاكتئاب فإذا استمرت الأعراض يمكن تجربة الايستروجين الفموي.

٢ ــ إذا كانت البيغات الساخنة مزعجة قد يساعد استعمال الايستروجين الفموي.

٣ ــ يمكن علاج الالتهاب المهبلي بالايستروجين الموضعي وتعتمد فائدته على مدى امتصاصه في الجسم.

٤ ــ يحظر استعمال الايستروجينات إذا كانت المرأة تعاني من داء القلب الاقفاري أو الخثار الوريدي أو الشرياني أو مرض الثدي الخبيث أو إذا زاد عمر المريضه عن ٦٠ سنه. غير أن الجدال مازال قائما حول الحد الأعلى للعمر.

٥ ــ يعطي الايستروجين المجموعي systemic لفترة محدده فقط وتعتبر فترة ثلاث إلى خمس سنوات فترة معقولة (تفاصيل الخطط العلاجيه والتحفظات موضحه أدناه).

٦ ــ من الضروري ألا نفترض أن الأعراض التي تظهر وقت الاياس هي بالضرورة منسوبه إليه بل يجب أن نضع في عين الاعتبار كل الاحتمالات الأخرى.

تقييم الوظيفة المبيضية

Assessment of Ovarian Function

الهرمونات

إن قياس معدلات الايستراديول والبروجستيرون في البلازما هو خير اختبار لإفراز الهرمونات المبيضية ويجب الربط بين نتائج هذا الاختبار ومرحلة الدورة الحيضية التي أخذت فيها عينات الدم (انظر الفصل الثالث عشر) كما يمكن دراسة الاستجابة المبيضية للهرمون موجه القند ولكن هذا الإختبار لا يستعمل روتينيا. إن العلاقة بين إنتاج الايستروجين المبيضي وإفراز الهرمون الملوتن النخامي ليست وثيقة بالمقارنة مع العلاقة بين الهرمون الملوتن والأندروجينات. لذا فإن معدلات الهرمون الملوتن مرشد ضعيف للوظيفة المبيضية.

الجريبات والجسم الأصفر Follicles and Corpus Luteum

من الإختبارات الراسخة منذ أمد بعيد للتقصي عن الأباضة هو مخطط الحرارة القاعدية basal temperature (شكل ١٢ - ٣). يطلب من المريضة قياس الحرارة وتسجيلها صباح كل يوم عند الاستيقاظ من النوم طول مدة الدورة الحيضية. بعد يوم أو يومين من الأباضة ترتفع الحرارة حوالي ٠,٥ درجة مئوية وتستمر على هذا المستوى حتى بداية الحيض. إن إرتفاع الحرارة القاطع هو خير دليل للأباضة ولكن التخطيط الغير محدد لا يعني شيئاً لأن إرتفاع الحرارة قد لا يحدث في بعض الدورات الأباضية الطبيعية.

أن أفضل وأبسط إختبار كيميحيوي هو قياس معدلات البروجستيرون في البلازما. فإذا زاد معدله عن ٢٥ نانومول في اللتر الواحد بين اليوم الثامن عشر واليوم الثاني والعشرين من الدورة (اليوم الأول هو بداية الحيض) يعني ذلك وجود الجسم الأصفر الذي يؤكد الأباضة. كما أن خزعه بطان الرحم endomet-rial biopsy التي تظهر الطور الإفرازي لها نفس الدلالة. يمكن مراقبة تطور

الجريب وتحديد موعد الأباضة بدرجة عالية من الدقة باستخدام الإختبارات فوق الصوتية.



شكل ١٢ - ٣

رسم بياني للحرارة القاعدية الطبيعية موضحاً ارتفاعاً أباضياً في اليوم الرابع عشر من الدورة الحيضية.

أمراض المبيض

الأورام

إن الأورام المبيضية شائعة ولكن الغالبية العظمى منها خاملة. الأورام التي تفرز هرمونات عادة ما تكون حميدة ـ الأنواع الرئيسية موضحة في الجدول ١٢ ـ ٢. الأورام التي تفرز الأندروجين تسبب الترجل أما الأورام التي تفرز الايستروجين أو الهرمون موجه الغدد المشيمائي تؤدي عادة إلى بلوغ مبكر جزئيا.

جدول ١٢ - ٢ الأورام المبيضية النشطة

الهرمون الذي تنتجه	اسم الورم	ملاحظات
ايستروجين	خلايا القراب المحببة Granulosa- theca cells	—
أندروجين	مذكاروم Arrhenoblastoma	أكثر أورام الكظر الترجلية شيوعا
	الأرموم القندي Gonadoblastoma	—
	خلية نقيرية Hilal Cell	—
	خلية كظرية	
الهرمون موجه القند المشيمائي	مسخوم Teratoma	من مرتكزات الخلايا خبيث
التيروكسين	مسخوم Teratoma	حميد

القصور القندي الأنثوي Female Hypogonadism

إن تصنيف العيوب المبيضية لم يكتمل بعد وغير مرض كما أن التصنيفات المرضية والسريرية قد تكون متعارضة.

القصور المبيضي الأولي

ملامحه السريرية مرتبطة بعمر المريض عند حدوث العيب.

البداية المبكرة (أي قبل البلوغ)

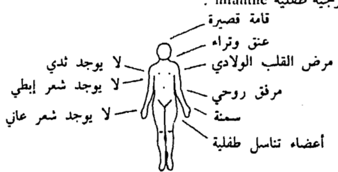
قد تتضرر المبايض الطبيعية قبل البلوغ بالعوامل الخارجية كالعقاقير السامة للخلايا وتكاد لا تتضرر بالأمراض المكتسبة لذا فإن القصور المبيضي المبكر هو نتيجة للقصور في النمو في أغلب الحالات.

خلل تكون القند Gonadal dysgenesis

يسمى أيضاً «متلازمة تيرنر Turner's Syndrome» ولكن المصطلح الأفضل متنازع عليه.

الملامح السريرية

من الملامح السريرية المميزة بطء النمو واخفاق البلوغ. في بعض الأحيان يمكن أن يشتبه في الحالة عند الولادة لوجود شذوذ ولادي أو وذمه ليمفية lymphoedema في الأطراف. لقد شوهدت شواذ وليدية عديدة مع خلل التكون المبيضي ولكن أهمها العنق القصيرة الوتراء webbing والصدر الدرعي shield chest والمرفق الروحي cubitus valgus (زيادة الزاوية الحاملة) ومرض القلب الولادي بما في ذلك تضيق برزخ الأبهر coarctation of the aorta (شكل ١٢ ـ ٤). أغلب المرضى عند البلوغ قصار القامة، مع زيادة في الوزن وقوى عقلية طبيعية ولكن بدون الخصائص الجنسية الثانوية. فالرحم صغير والأعضاء التناسلية الخارجية طفلية infantile .



شكل ١٢ ـ ٤
يوضح البلوغ المتأخر وبعض ملامحه المرتبطة بخلل التكون المبيضي.

المرضيات والسببيات

في الحالات النادرة لا نجد سبباً للضمور المبيضي لكن في جميع الحالات تقريباً نجد شذوذاً في الصبغيات التناسلية. في ثلاثة أرباع المرضى نجد النمط

النووي ٤٥ XO ويحل محل المبيض شريط من النسيج الضام بدون خلايا جنسية أما بقية المرضى «ممزيقـون mosaics». بالإضافة إلى ذلك نجد أنماطاً كثيرة من الشذوذ الصبغوي الجنسي. ربما تكون المبايض موجودة ولكنها ضامرة بدرجات متفاوتة ولا توجد فيها خلايا جنسية وليست لها وظائف هرمونية.

التشخيص

إن إثبات وجود نمط نووي غير طبيعي هو بذاته أهم اختبار فإذا تعدت الفتاة سن البلوغ الطبيعي نجد أن معدل الهرمون موجه القند في المصل خاصة الهرمون منبه الجريب مرتفع ولكن كل الوظائف الصماوية الأخرى طبيعية بما في ذلك إفراز هرمون النمو. أما في الأطفال صغار السن لا نجد شذوذاً هرمونياً البتة. قد تكون اختبارات تنبيه المبيض غير طبيعية ولكن قد لا يكون هناك مبرر لها. في قلة من المرضى بالرغم من أن الصبغيات قد تظهر طبيعية ظاهرياً إلا أن تنظير جوف البطن قد يكون ضرورياً للفحص وأخذ خزعة من المبيضين.

العلاج

في البداية قد تحتاج المريضة وأقرباؤها إلى كثير من العطف والمساندة ولكن سرعان ما يقبلون بواقع الأمر ويجب أن يوضح لهم أن الخصوبة مستحيلة في هذه الحالات. الغرض من العلاج الاستبدالي هوالحصول على بلوغ طبيعي ظاهرياً. هنالك بعض الشك حول متى يبدأ العلاج (انظر ص ٢٩٣ للنقاش والجرعات). العلاج طويل الأمد حتى سن الإياس الطبيعي محبب ربما للوقاية ضد تخلخل العظام المبكر ولكن بعض الفتيات ينتابهن الملل فيتوقفن عن العلاج فيؤدي ذلك إلى تراجع ونكوص بطيء في الثديين والشعر العاني.

الاستهلال المتأخر

المثل الظاهر هو الإياس الطبيعي الذي يحدث دائماً حوالي سن الخمسين سنة ولكن لأسباب غامضة قد يحدث مبكراً حتى في سن العشرين أو الثلاثين سنة. وقد يكون السبب في الإياس هو المعالجة الطبية بعد تدمير المبايض بالجراحة أو الاشعاع.

إن تشخيص الإياس واضح من شكوى المريض ولكن في حالة الشك أبسط اختبار هو قياس معدل الهرمون موجه الجريب في البلازما. فالارتفاع الملحوظ في معدل الهرمون يثبت التشخيص.

الخلل الوظيفي المبيضي الأولي

Primary Ovarian Dysfunction

كثير من المرضى يبدو عليهن أنهن يعانين من الخلل الوظيفي المبيضي الأولي ولكن يحتمل أن يكون السبب خللاً في إفراز الهرمون موجه القند في بعض الأحيان. إن العلة لا تصل إلى درجة الاخفاق المبيضي، وبالرغم من أن إفراز الايستروجين يبقى طبيعياً إلا أن نضج الجريبات الدوروي يضطرب فيؤدي إلى دورات أباضية غير منتظمة أو دورات لا أباضية anovulatory. يبدو أن هناك العديد من مثل هذه الحالات ولكنها لم تصنف تصنيفاً جيداً بالإضافة إلى تنوع النسجيات المبيضية.

متلازمة المبيض متعدد الكيسات Polycystic Ovary Syndrome

من أكثر حالات الخلل الوظيفي المبيضي ثبوتاً هي المبيض متعدد الكيسات polycystic ovary. المعروف بمتلازمة «استين ليفنتال» Stein-Leventhal Syndrome. من خصائص هذه المتلازمة قلة الطمث oligomenorrhoea أو الضهي amenorrhoea والعقم والشعرانية (الزبب) (انظر الفصل التاسع) وربما السمنة والتراجل virilization أيضا ولكن الملامح السريرية متغيرة. فالمبيض متضخم وسطحه أملس رمادي البياض. نسجياً نجد أن الغلالة البيضاء tunica albuginea سميكة مع تليف تحت المحفظة وكيسات جريبية متعددة وقد يكون بعضها ضخماً. وتوجد عدة جريبات رتقية atretic والغلالة الباطنة للقراب الجريبي theca interna مفرطة التنسج hyperplastic. والسائل الكيسي يحتوي على استيرويدات غير طبيعية. أما التغييرات الكيميحيوية فقابلة للجدل ولكن اندروجينات البلازما مرتفعة نوعاً ما كما أن الهرمون الملوتن في البلازما مرتفع

أيضاً. أن استجابة الهرمون الملوتن للهرمون المطلق عالية كـالتي نجدهـا في الطور الأصفـري luteal phase الـطبيعي ومن الحكمـة أن يبنى التشخيص عـلى وجـود مورفولـوجيا مبيضيـة غير طبيعيـة إما بـواسطة الجهـاز الفوق صـوتي أو في خزعـة مبيضية.

في نسبـة كبيرة من المـرضى أدى العلاج بـالكلوميفـين إلى الحمـل ولكن لا يوجد انفراج طويـل الأمد للمـلامح الأخـرى للمتلازمـة. أما الإزالـة الاسفينية الجـراحيـة wedge resection فلن تعـد تمـارس. لكن المعـالجـة بجـرعـات الكورتيكوستيرويدات المكبتة أو بالايستروجين والبروجستيرون أو العـلاجين معاً فيوصي البعض باتباعها. ربما يكون هنالك ارتبـاط بين هـذه المتلازمـة والوظيفـة الكظرية ولكن هذا الرباط لم يحدد بعد.

الخلل الوظيفي المبيضي الثانوي

Secondary Ovarian Dysfunction

هـذا المصطلح يـطلق على الاضـطراب المبيضي النـاتـج عن عيب في إفـراز الهرمون موجه القند. هذه الحالات تظهـر في شكل اخفـاق في البلوغ أو عيب في وقت لاحق مصحوب بقلة الطمث الثـانوي أو الضهي والعقم ويـواكبه في بعض الأحيان عيب نخامي عام أو تراجل.

قصور إفراز الهرمون موجه القند (انظر الفصل الثامن)

أي من اضطرابات النخامي والوطاء العديدة التي تؤدي إلى قصور عـام في إفراز هرمونات النخامي الأمامية تسبب قصوراً مبيضياً والملامـح السريريـة يطغى عليها نقص الهرمونات الأخرى خاصـة نقص هرمـون النمو عنـد الأطفال الـذي يؤدي إلى قصر القامة ونقص هرمون منبه الدرقية فيسبب قصور الدرقية الثانوي. القصور المنفرد للهرمون منبه القند قد يحدث أحياناً ولكنه نادر.

كبت النخامي

أسبابه هي :

- ورم مبيضي أو كظري مفرز للأندروجين. يؤدي إلى التراجل مع تضخم البظر clitoris والشعرانية (الزبب) وضمور الثدي والرحم والضهى.
- تناول الاندروجينات أو الاستيرويدات الابتنائية.
- المتلازمة الكظرية الجنسية (انظر الفصل التاسع)

تظهر عادة عند الولادة وفي بعض المرضى يكون العيب جزئياً ولا يتضح في فترة الطفولة وقد يكون مكتسباً أكثر منه ولادياً ويظهر في شكل ضهى أولي وشيء من التراجل.

- الاعتلالات الصماوية endocrinopathies

الضهى الثانوي مألوف في داء كوشنغ وربما يكون ناجماً عن كبت الهرمون موجه القند بالأندروجين الكظري. أن الوظائف الدرقية المختلة تؤثر على المبيض فالعقم مألوف في فرط الدرقية وقد تكون غزارة الطمث menorrhagia من الملامح البارزة لقصور الدرقية.

خلل النخامي الوظيفي

هنالك عدة أحوال يضعف فيها إطلاق الهرمون موجه القند ربما نتيجة لعله في الوظائف الوطائية في أغلب الأحيان.

والأسباب تشمل:

- أسباب نفسانية ـ الاكتئاب ـ الصدمة العاطفية والقهم العصابي anorexia nervosa
- السمنة.
- أمراض جسدية وخيمة
- موانع الحمل الفموية
- الأورام المخية cerebral tumours

(انظر النقاش الإضافي في الفصل الثالث عشر)

البلـوغ المتـأخـر

Delayed puberty

يعني إخفاق نمو الخصائص الجنسية الثانوية وإخفاق بدء الإحاضة. الضهي الأولي كمشكلة اكلينيكية سيتم بحثها في الفصل الثالث عشر.

أسباب البلوغ المتأخر تشمل:

ـ أسباب بنيوية ـ قد تكون عائلية مع قصر القامة والنمو الجنسي الطبيعي مستقبلاً.

ـ انخفاض وزن الجسم.

ـ الأمراض المزمنة العامة كالربو والمرض البطني coeliac disease

ـ خلل التكون المبيضي ovarian dysgenesis

ـ القصور النخامي: مشتملاً على قصور النخامي الشامل وعوز الهرمون موجه القند المنفرد.

ـ متلازمات نادرة ـ تشمل المتلازمة الكظرية الجنسية.

المعالجة

الخطوة الأولى هي مقارنة عمر الفتاة ومرحلة نموها الجنسي مع المعدلات الطبيعية (انظر قراءة أخرى والشكل ١٢ ـ ٢) ومقارنة طول الفتاة مع لوائح النمو الطبيعي (الفصل الثامن). الفحص الحوضي والفوق الصوتي قد يثبت وجود الأعضاء الحوضية أو عدمه.

لا يوجد اختبار يتكهن باستهلال البلوغ لذا من الضروري اتباع اسلوب مرن. فيما يلي خطة عمل يمكن اتباعها:

١ ـ إن لم يتأخر البلوغ أكثر من المئوي الثالث 3rd percentile في فتاة طولها طبيعي وليست لديهاعاهة جسدية فمن الأسلم طمأنتها والاستمرار في مراقبتها.

٢ ـ إذا تأخر البلوغ تبدأ الاستقصاءات حتى في غياب العاهة الجسدية. إذا

واكب البلوغ المتأخر قصر في القامة فهذا أمر هام يوحي بخلل التكون المبيضي أوالعيب النخامي. ومن أهم الاستقصاءات تحليل الصبغيات والصور الشعاعية للجمجمة ومقايسة الهرمون موجه القند والكورتيكوستيرويد والتيروكسين في البلازما. وقد تدعو الضرورة لفتح البطن.

٣ ـ في غياب دليل لعيب مبيضي أولي مع انخفاض في معدل الهرمونات الموجهة للقند فإن اختبار الهرمون المطلق للهرمون موجه القند قد يظهر استجابة نخامية وفي هذه الحالة يكون البلوغ المتأخر بنيوياً.

٤ ـ إذا كانت كل الاستقصاءات سالبة هنالك شك حول الموعد الذي يجب فيه تحريض البلوغ بالايستروجينات. إذا كانت الفتاة قصيرة القامة فهنالك مخاطرة في العلاج المبكر إذ أنه قد يحد من طول الفتاة عند اكتمال نموها نتيجة للإنصهار المشاشي epiphyseal fusion ومن غير المعروف هل سيتعارض العلاج المبكر مع الوصول إلى البلوغ الطبيعي الذي تأخر نتيجة لأسباب بنيوية ولكن تأجيل العلاج قد يؤدي إلى المشاكل النفسية لدى الفتاة وقلق الآباء. لذا لا يمكن وضع قاعدة ثابتة ويجب بحث كل حالة على حدة. في حالة البلوغ المتأخر البنيوي قد يكون من الضروري إعطاء العلاج بين سن ١٥ ـ ١٦ سنة ولكن إذا وجد عيب دائم فيمكن تحريض البلوغ مبكراً خاصة إذا كان الطول طبيعياً.

٥ ـ إذا تقرر تحريض البلوغ فمن الأفضل أن يبدأ العلاج بجرعة فموية صغيرة من الايستروجين يومياً مثل اتينيل ستراديول ٥ ميكروجرامات وترفع الجرعة تدريجياً خلال ١٢ شهراً لتقلد البلوغ الطبيعي قبل التحول إلى إعطاء الايستروجين والبروجستيرون دورياً لتحريض الحيض.

البلوغ المبكر Precocious

له شكلان ـ الكامل والجزئي

الشكل الكامل

يعني بلوغ كامل مع زيادة مفاجئة في الطول وتقدم في العمر العظمي وحدوث الحيض ولا يمكن حدوثه إلا عن طريق محور وطائي - نخامي دوروي طبيعي. وقد تكون الفتاة خصيبة.

أسبابه:

- الغامض - وهو النوع الأعم وسائد نسبياً بين الفتيات.
- الأورام العابية الوطائية Hypothalamic hamartomas
- موه الرأس Hydrocephalus والاضطرابات المخية الأخرى.
- متلازمة فيل البرايت Weil-Albright Syndrome وتشمل خلل التنسج الليفي العظمي المتعدد Polyostotic fibrous displasia وتلون البشرة اللطخي.
- قصور الدرقية.

الشكل الجزئي

يعني نمو الخصائص الجنسية الثانوية ونمو الهيكل العظمي المتعجل وربما النزف الرحمي الغير منتظم وليس الحيض الدوروي.

أسبابه:

- الايستروجين الخارجي exogenous oestrogen (عن طريق الخطأ).
- أورام المبيض أو ا لكظر (نادرة) التي تفرز الايستروجين.
- الأورام التي تفرز الهرمون موجه القند (نادرة).

معالجة البلوغ المبكر

إن المقارنة مع المعدلات الطبيعية (شكل ١٢ - ٢) تظهر إن كان البلوغ مبكراً أم لا. فإذا كان مبكراً وجب إجراء الاستقصاءات. قد يكون تاريخ العائلة مهماً وبالفحص الجسدي يجب البحث عن دليل للتراجل والورم المبيضي أو

الكظري. الأشعة السينية للجمجمة مهم. فإذا وجد سبب مستبطن يجب توجيه العلاج نحوه. يجب علاج البلوغ المبكر البنيوي للحد من المشاكل النفسية الظاهرة وزيادة الطول مستقبلاً نتيجة لتأخير الانصهار المشاشي كما يجب إعطاء العقاقير التي تكبت إفراز الهرمون موجه القند. فقد استخدم لهذا الغرض أسيتات المدروكسيبروجستيرون استخداماً واسعاً ولكن ربما يكون الدانازول أفضل منه.

المعالجة بالايستروجين

يمكن استعمال الايستروجين بثلاثة طرق:

١ ـ للاستبدال في حالة القصور المبيضي الذي قد يكون ولادياً أو نتيجة للإصابة أو نتيجة للاياس الطبيعي.

٢ ـ لمنع الحمل أو لتنظيم الدورة الحيضية.

٣ ـ دوائياً (في جرعات كبيرة)

إن مخاطر استعمال الايستروجين كمانع للحمل تمت دراستها دراسة مستفيضة (انظر الفصل الثالث عشر) ولكن هل تحدث هذه المخاطر عندما يعطى الايستروجين في جرعات استبدالية هذا أمر مازال مبهماً. أن الجرعات الكبيرة من الايستروجين تحمل بين طياتها ازدياداً في المخاطر من الإصابة بالانصمام الخثاري thrombo-embolism.

الاحتياطات

قبل البدء في المعالجة بالايستروجينات يجب التقصي في تاريخ المرض واجراء فحص سريري للبحث عن موانع الاستعمال الآتية:

موانع مطلقة:

ـ سرطان الثدي

ـ سرطان بطانة الرحم

ـ فرط التنسج البطاني الرحمي.

موانع نسبية:

ـ حدوث احتشاء قلبي في الماضي أو سكتة أو انصمام خثاري.

ـ السمنة

ـ الافراط في التدخين

ـ ارتفاع ضغط الدم

ـ فرط دهن الدم الحاد

ـ التهاب حديث في الكبد أو إعتلال وظائف الكبد المزمن.

أي الايستروجينات يستعمل؟

مازال الجدل قائماً حول الايستروجينات الطبيعية (المستخرجة من بول الخيل) هل هي أكثر أمناً من الأيستروجينات الاصطناعية حتى لو كان الايستروجين الطبيعي هو الايستراديول ـ الهرمون البشري. ربما تكون الاختلافات نظرية أكثر منها حقيقة ومن المؤكد أن كلا النوعين فعال علاجياً. الايستروجينات الطبيعية باهظة الثمن لذا يفضل استعمال الاتينيل ستراديول.

البروجستيرون

ماعدا في المراحل الأولى لتحريض البلوغ يجب ألا يعطى الايستروجين منفرداً لفترة طويلة لأي امرأة رحمها سليم. لأن هذه المعالجة تؤدي إلى فرط تنسج بطانة الرحم مما يزيد احتمالات الإصابة بسرطان الرحم إلا أن اعطاء البروجستوجينات لمدة ٧ أيام على الأقل في كل دورة شهرية تزيل هذه الخطورة.

الاستعمال الاكلينيكي

لا توجد مخاطر تذكر لعلاج الإناث صغار السن بالايستروجين بدون فحص مبدئي إذا كان ذلك يسبب بعض الحرج ولكن عند كبار السن لابد أن

يؤخذ تاريخ طبي ويسجل ضغط الدم ويفحص الثديان والحوض.

مراجعة المريضة كل ستة أشهر وقياس ضغط الدم وفحص الثديين مرغوب فيها. مازال الجدل قائماً حول أخذ خزعة مبدئية من بطانة الرحم عند النساء بعد الاياس لكنها ربما تكون غير ضرورية.

الجـرعــات

لتحريض البلوغ يبدأ العلاج بجرعة اتينيل ستراديول فموية يومية بمقدار ٥ ميكروجرام وتزاد هذه الجرعة على مدى سنة كاملة بعدها يعطى المريض الايستروجين والبروجستيرون دورويا. مستحضرات موانع الحمل الفموية قد تكون مناسبة لذلك (انظر الفصل الثالث عشر). يستحسن أن تكون الجرعة اليومية من الاتينيل ستراديول ٣٠ ميكروجرام أو مايعادلها.

في حالة المرضى بعد الاياس يفضل مستحضرات الايستروجين والبروجستيرون الدوروية الموحدة وتوجد عدة مستحضرات تجارية مناسبة. لا توجد أدلة قاطعة تؤيد استعمال نوع خاص من البروجستيرون ولكن الاتجاه السائد هو استعمال جرعات صغيرة.

عند إزالة الرحم يصبح العلاج المستمر بالايستروجين كافياً ولا جدوى من إضافة البروجستيرون. استعملت طريقة غرس الايستروجين في بعض الأحيان مرتبطاً بالأندروجين في العلاج بعد الاياس ولكن استعماله ليس شائعاً.

الاستعمال الموضعي لبعض الكريمات التي تحتوي على الايستروجين (دينوسترول ٠١ ,٠٪) أثبت فائدته في حالات التهابات المهبل التي تواكب الاياس. وبما أن الجسم يمتص الهرمون يصبح الاستعمال طويل المدى غير مرغوب فيه.

يستعمل ثنائي ايتيل الاستلبيسترول في علاج السرطان(انظر الفصل الرابع عشر).

الهرمونات الجنسية الأنثوية والسرطان

في السنوات الأخيرة أثير جدل حاد حول العلاقة بين استعمال الهرمونات الأنثوية وزيادة الخطورة من الإصابة بسرطان بطانة الرحم وعنق الرحم والثدي والمبيض. فقد نشرت آراء كثيرة متعارضة ولكن الإجماع الحالي هو:

- بطانة الرحم:

لا توجد خطورة من إعطاء الايستروجين والبروجستيرون متحدين وبطريقة دوروية مع النزف الانتزاعي withdrawal bleeding

- عنق الرحم:

قد تزداد الخطورة مع الاستعمال الطويل لموانع الحمل الفموية ولكن لا يوجد دليل على ذلك في النساءبعد الاياس.

- الثدي

يزعم البعض أن استعمال موانع الحمل الفموية التي تحتوي على مقدار أعلى من البروجستيرون قد يزيد من خطورة الإصابة بالسرطان ولكن هذا الزعم فيه خلاف.

- المبيض:

ان استعمال موانع الحمل الفموية قد يقلل من حدوث سرطان المبيض.

* * *

قراءة أخرى

Coney P. (1984) Polycystic ovarian disease: current concepts of pathophysiology and therapy. *Fertility and Sterility* **42**, 667.

Culter W.B. & Garcia C.R. (1984) *The Medical Management of Menopause and Premenopause*. Lippincott, Philadelphia.

Dewhurst C.J. (1984) *Female Puberty and its Abnormalies*. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Futterweit W. (1984) *Polycystic Ovary Disease*. Springer verlag, New York.

Gambrell R.D. *et al.* (1983) Role of estrogens and progesterone in the etiology and prevention of endometrial cancer: review. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* **146**, 696.

Hammond C.B. & Maxson W.S. (1982) Current status of estrogne therapy for the menopause. *Fertility and Sterility* **37** (1), 5.

Hammon C.B. & Ory S.J. (1982) Endocrine problems in the menopause. *Clinical Obstetrics and Gynecology* **25**, (1), 19.

الفصل الثالث عشر
مبحث الغدد الصماء النسائي
Gynaecological Endocrinology

لا شك إن السمات الصماويه لعلم الأمراض النسائية والتوليد هامة ولكن لا يمكن بحث النظرية النسائية والتوليد العامة ومعالجتها من خلال هذا الكتاب ولكن سيتم ابراز الخطوط العريضة لفيزيولوجية الهرمونات والاعتبارات الصماويه الهامة.

إن مجالات هذا الموضوع غير محدده تحديدا قاطعا ولكن من الملائم أن يشمل هذا الفصل نقاش المسائل الهامة التي تعني بتدني الخصوبه في الجنسين وكذلك الشعرانيه (الزبب).

الدوره الحيضيه الطبيعيه

إن التحكم في الدوره يعتمد على أنماط معقده من الإستجابات التلقيمية الراجعة السلبية والإيجابيه ويبدو أن نضج الجريبات له أهمية أساسيه. العرض المبسط المثالي لمراحل الدوره الأساسية موضح في الشكل ١٣ ـ ١.

ملحوظه: العرف المتبع هو توقيت الدوره من استهلاك جريان الدم ويطلق عليه «اليوم الأول».

للدورة أربعة مراحل:

المرحلة الحيضية Menstrual phase: أثناء الحيض عدة جريبات مبيضيه

تبدأ عملية النضج بسلسله من التغييرات النسجيه المعقده.

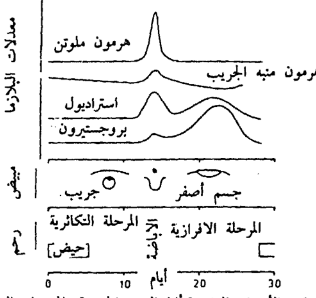
المرحلة الجريبيه: نمو الجريبات المستمر يؤدي إلى تكوين العديد من جريبات غراف Graffian follicles ولكن معظمها يتقهقر (رتق atresia) تاركه جريبه واحده جاهزه للإباضه. أثناء فترة نضج الجريبات يرتفع انتاج الايستروجين ويزداد معدله في البلازما أيضا وتتكاثر بطانة الرحم وتزداد كمية ولزوجة المخاط العنقي. الايستروجين المتكاثر يكبت إطلاق الهرمون منبه القند ولكن مع الزيادة النهائية في حجم جريبه غراف يزداد انتاج الايستروجين مره ثانيه. ويبدو أن هنالك معدل محدد للايستروجين عند بلوغه يزيد الايستروجين من حساسية هرمونات النخامي الأمامية موجهة القند للهرمون مطلق الهرمون موجه القند مما يؤدي إلى ارتفاع مفاجيء في اطلاق الهرمون الملوتن المصحوب بارتفاع أقل في اطلاق الهرمون منبه الجريبات.

مرحلة الإباضه Ovulation phase: الإرتفاع المفاجيء في إفراز الهرمون الملوتن يؤدي إلى فتق جريب غراف فالإباضة.

المرحله الأصفريه luteal phase: الجسم الأصفر النامي يفرز كميات متزايده من البروجستيرون فترتفع معدلاته في البلازما وتصبح بطانة الرحم افرازيه النوع. عند نهاية المرحلة الأصفريه يبدأ الجسم الأصفر في التراجع وربما نتيجه لذلك ينخفض معدل البروجستيرون الذي يؤدي إلى نخر necrosis بطانة الرحم فاستهلاك الحيض.

إذا تم إخصاب البويضه فالمرحلة التالية هي:

الغرس Implantation: قد تنغرس الخلية البويضيه النامية oocyte في بطانة الرحم وبسرعة تتكون الأرومه الغاذيه trophoblast التي تفرز الهرمون موجه القند المشيمائي ذا الخصائص المشابه للهرمون الملوتن لذا فإنه يساند الجسم الصفر وإفراز البروجستيرون فيمنع الحيض.

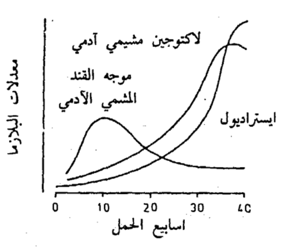


شكل ١٣ ـ ١ توقيت الأحداث الرئيسية أثناء الدورة الحيضية. المنحنيات التي توضح تركيز الهرمونات في البلازما نمقت وجعلت مثالية. المقاييس ليست حقيقية وغير متجانسه. الهرمون الملوتن = LH. الهرمون منبه الجريب = FSH. أيستراديول = E. بروجستيرون = Prog.

الحمل

بعض التغييرات الهرمونيه الهامة التي تحدث أثناء الحمل موضحه في الشكل ١٣ ـ ٢ وتعتمد هذه التغييرات على انتاج الهرمونات بواسطة «الوحده الجنينيه المشيمية» «feto-placental unit». لكل هذه التغييرات أهميتها الكبرى أثناء الحمل ولكن ستة أوجه منها جديره بالنقاش.

تشخيص الحمل: تعتمد الاختبارات على قياس الهرمون موجه القند المشيائي. فالاختبار الروتيني يعتمد على تفاعل المستضد والضد وتراص الذريرات agglutination على شريحة أو في أنبوب. كل الاختبارات المستعملة في الممارسات العامة تعتمد على اكتشاف الهرمون موجه القند المشيائي في البول. يفضل إجراء الاختبار في بول الصباح الباكر المركز ولكن هذا الاجراء ليس ضروريا. تصبح الاختبارات إيجابية حوالي الأسبوع السادس بعد إبتداء آخر دوره حيضيه. وقد يصبح الإختبار سلبيا في أواخر الحمل. إن اختبار المصل بالمقايسه المناعيه والمقايسه المستقبليه الشعاعيه radioreceptor أكثر حساسيه ويكشف الحمل في أطواره الأوليه.



شكل ١٣ ـ ٢ يوضح تركيز الهرمونات في البلازما أثناء الحمل. المنحنيات توضح التوقيت والتغييرات النسبيه ولكن المقاييس ليست حقيقيه. هنالك اختلاف كبير بين الأفراد. اللاكتوجين مشيمي الآدمي = HPL. الهرمون موجه القند المشيائي الآدمي = HCG.

الأمراض الصماويه في الحمل: سنتناول هذا الموضوع في الفصول المناسبه. النقطه الهامة أن معدلات الايستروجين العاليه أثناء الحمل تزيد من انتاجح الغلوبيولين الحامل للهرمونات بواسطة الكبد لذا ترتفع السعه المربطه للهرمونات في البلازما التي تؤدي إلى ارتفاع المعدلات الاجمالية لبعض الهرمونات لذا يجب أن يؤخذ هذا في الإعتبار عند تحليل الإختبارات الصماوية التي تجري أثناء الحمل.

معالجة الحمل المرضى Management of pathological pregnancy:
الأساليب الدقيقه والحساسة التي تستعمل لقياس الهرمون موجه القند المشيمائي قيمه وهامه للتأكد من التفريغ الكامل للرحى العداريه hydatidiform mole وكذلك الإكتشاف المبكر للسرطان المشيمائي.

وظيفة الوحدة الجنينية المشيمية: تنتج الوحدة الجنينيه المشيميه العديد من المواد التي يمكن قياسها في دم الأم. إن الحفاظ على معدلات طبيعية من هذه المواد تتناسب مع مرحلة الحمل تشير إلى صحة الجنين أما المعدلات المنخفضة والانخفاض المفاجيء هي علامات خطرة. لهذا الغرض استعملت مقايسة اللاكتوجين المشيمي الأدمي (HPL) والايستريول استعمالاً واسعاً.

الإجهاض المتكرر Habitual abortion: لقد أجريت بعض المحاولات لعلاج هذه الحالات بالهرمونات الجنسيه لمساندة الحمل في الفترات التي يفترض أن يحدث فيها نقص هرموني. قد يكون استعمال مثل هذا العلاج أثناء النصف الأول للحمل ضارا بالجنين المؤنث. كما أن هنالك علاقة خاصة بين الايستروجينات والسرطان الغدومي التناسلي عند الأطفال وبين البروجستيرون أو الأندروجين وتذكير الأعضاء التناسلية الخارجية الجنينيه. كل هذه المخاطر مع غياب دليل مقنع وقاطع للفوائد التي تجني من هذا العلاج أدى إلى تفادي استعمال الايستروجين لهذا الغرض وأن تستعمل البروجستيرونات في الحالات النادرة فقط.

الولادة: إن العوامل الهرمونية التي تتحكم في استهلال ومجرى الولادة يجري حاليا توضيحها وتفسيرها. ترتفع معدلات الاوسيتوسين في البلازما وتزداد معها حساسية عضل الرحم. كما أن الجنين يفرز الاوسيتوسين أيضا. ولادة النساء اللاتي يعانين من البواله التفهه طبيعية ولا يعرف هل يعزى ذلك إلى أن الأم تحتفظ بإفراز كميات كافية من الاوسيتوسين أم أن ما يفرزه الجنين كاف لهذا الغرض. إن تسريب الاوسيتوسين الوريدي قد يساعد على تحريض الولاده.

الثدي والألبان (در اللبن)

The Breast and Lactation

نمو الثدي: قبل البلوغ تبدو الحلمات ونسيج الثدي متشابهة في كلا الجنسين ولاتوجد تغييرات في الذكور عند البلوغ ما عدا تضخم بسيط في الحلمات والثدي (الفصل العاشر) ثم يتقهقر بعد سنوات قليلة. أما التضخم فيما بعد قد يحدث نتيجة للأيستروجين.

من المظاهر المبكرة للبلوغ عند الإناث أن الحلمات تصبح بارزه ويلي ذلك بقليل زيادة النسيج الثديي مع نمو في القنوات المفرزه والنسيج الضام والشحم. هذه التغييرات يسببها في المقام الأول الايستروجين ولكن هرمون النمو والبرولكتين تلعب دوراً متمما هاما. يستغرق نمو الثدي نمواً كاملاً من سنتين إلى

أربع سنوات. أما التغيير النهائي والذي قد يتأخر لعدة سنوات هو أن تتسطح هالة الثدي تاركة حليات مركزيه بارزة كالتي نشاهدها طبيعيا عند النساء البالغات.

في المرأة البالغة: يزداد حجم الثدي أثناء الدورة الحيضية ويقل حجمه بعد الحيض، وتحدث تغيرات عند تعاطي موانع الحمل الفمويه. كما أن تنبيها مبالغا فيه مصحوبا بالقلق والإزعاج (ألم الثدي ووجع الثدي mastalgia, mastodynia) قد يحدث كجزء من متلازمة سابق الحيض. (انظر صفحة ٣٠٧).

الحجم: إن أحجام ثدي الأنثى الآدمية البالغة تختلف اختلافا كبيرا وفي أغلب الأحيان غير متناظره. لقد شوهدت مؤخرا زيادة ملحوظة في حجم الثدي ربما نتيجة لفرط الطول أو بدء الإحاضة المبكر. إن الإنحراف الكبير عن المعدل الطبيعي في كلا الاتجاهين لا يتمشى مع الذوق الحديث، فتبعث في نفوس النساء انفعالات نفسيه قد تتطلب مساندة طبية. لاتوجد وسيله لتخفيض حجم الثدي هرمونيا ولكن التضخم المفرط قد يبرر اللجوء إلى الجراحة الرأبيه plastic surgery. إن معالجة الثدي الصغير طبيا ليست مرضيه أيضا. تعاطي الايستروجين قد يؤدي إلى زيادة ضئيلة في حجم الثدي لاتبرر التعرض إلى المخاطر ولافائدة تجنى من إستعمال الأيستروجين الموضعي. بعض التضخم قد ينجم من إستعمال موانع الحمل الفمويه. وقد تصبح الجراحه الرأبيه في هذه الحالات ضرورية.

الحمل: يتضخم الثدي أثناء الحمل نتيجة للتأثير الموحد للاكتوجين المشيمي والايستروجين والبروجستيرون. في البداية يتكاثر نسج القنوات يليه زيادة النشاط الإفرازي.

الإلبان (در اللبن): إن العوامل الهرمونية التي تحرض الألبان معقده ولكن برولكتين النخامي يعتبر عاملا هاما. ينتج اللبن الحقيقي بعد مضي حوالي يومين من الولادة ويعتمد إستمرار الألبان على الرضاع الذي يستهل منعكس قذف

اللبن milk ejection reflex عن طريق إفراز الأوسيتوسين ويحافظ على إفراز البرولكتين، وباستمرار الرضاع قد يستمر الألبان لعدة سنوات. وارتفاع معدلات البرولكتين في هذه الأثناء قد تكبت الإباضة والخصوبة نوعا ما.

كبت الألبان: إذا توقف الرضاع يتوقف الألبان بعد أيام قلائل ولكن في هذه الأثناء قد يسبب انتفاخ الثدي باللبن بعض المضايقات للأم وقد تحتاج إلى بعض مسكنات الألم التي تفي بهذا الغرض ويمنع استعمال الايستروجين لتفادي مخاطر الخثار أما البروموكريبتين فمأمون وفعال.

ثر اللبن Galactorrhoea

ليس غريبا أن يفرز ثدي الأنثى الغير نفاسيه non puerperal لبنا ولكن في أغلب الحالات يكون الفرز ضئيلا لايلفت الانتباه. لقد وجدت أسباب كثيرة لثر اللبن سنبحث منها هنا أهم ستة أسباب فقط. إن مقايسات البرولكتين تتيح الفرصة لتحديد الوسيط الهرموني للأنماط المختلفة. من الواضح أن معدلات البرولكتين العالية لا تؤدي إلى ثر اللبن في كل الحالات كما أن ثر اللبن قد يحدث مع وجود معدلات طبيعية للبرولكتين.

الأسباب الغامضة Idiopathic: هذا النوع السائد مصحوب بحيض واخصاب طبيعيين. معدل برولكتين البلازما طبيعي وثر اللبن طفيف نسبيا وكثيرا ما يمثل امتدادا طبيعياً للألبان بعد الولادة. ويفترض أن يكون السبب هو زيادة حساسية نسيج الثدي للهرمونات خاصة البرولكتين.

أورام النخامي: العديد من أورام النخامي قد تتسبب في ثر اللبن ولكن أهمها البرولكتينوما (الغدوم فارز البرولكتين عادة كاره اللون). الكثير من الغدومات التي صنفت من قبل بأنها «غير فارزه» هي من هذا النوع. في هذه الحالات يرتفع معدل برولكتين البلازما والعلاج هو علاج الورم.

وطائي: يعتقد أن الوطاء متورط في سببيات ثر اللبن بينما يعاني بعض المرضى من الغدومات المجهرية في النخامي الأمامية والتي لا تتضح إلا بعد مرور

سنوات عديدة. وتشمل الملامح السريرية عادة الضهي الثانوي أو العقم. إن معدلات برولكتين البلازما مرتفعة ولكن يمكن كبتها بالبروموكربتين واستعادة الخصوبة في أغلب الحالات.

ثر اللبن المتزامل مع الأمراض الصماوية وغيرها: لقد سجلت تزاملات كثيرة تشمل العديد من العلل المخية العضوية وإفراز الهرمون المتبذ والأمراض الكظريه. أفضل مثال معروف لهذا التزامل هو التزامل مع فرط وقصور الدرقيه.

عصبي المنشأ: هذا النوع قد تحرضه حالات قفص الصدر العديدة مثل بضع الصدر thoracotomy واستئصال الثدي الجزئي mastectomy والإصابات وتنبيه الثدي والحلأ المنطقي Herpes Zoster.

المحرض بالعقاقير: مثلما تحرض الهرمونات الجنسية ثر اللبن يمكن التحريض باستعمال العقاقير النفسانية الموجهة psychotrophic كالفينوتيازينات والعقاقير الدورويه الثلاثية المضادة للإكتئاب والهالوبيريدول والأنكسوليتات. كما قد يحدثه الريزيربين والميتيل دوبا أيضا. معظم هذه العقاقير تنبه إفراز البرولكتين وبعضها يعمل كضادات للدوبامين.

المعالجه

إكتشاف سبب من الأسباب التي ذكرت سالفا قد يوحي بالعلاج المناسب ومن الضروري البحث عن ورم نخامي. اتبعت عدة معالجات هرمونية في حالة النوع الوطائي ولكن بنجاح جزئي. الحمل الذي يلي تناول الكلوميفين أدى إلى هدأه remission. أثبتت المعالجة بالبروموكريبتين والعقاقير الشبيهه الشادة للدوبامين جدواها في المرضى اللاتي يعانين من ارتفاع برولكتين البلازما ويجب تحذير المريض أن هذا العلاج قد يعيد الخصوبة.

عسر الطمث Dysmenorrhea

من بين الشكاوي المألوفة عند النساء صغار السن ألم في أسفل البطن أو بالقرب من ذلك، يحدث قبل استهلال الحيض مباشرة أو في يومه الأول أو الثاني وقد يواكبه غزاره في فقدان الدم أو دوره حيضيه غير منتظمه. وقد نجد داء

حوضيا عضويا في بعض الأحيان ولكن لايوجد اضطراب هرموني معروف. كثير من المرضى يتغلبن على هذه الأعراض بتناول العقاقير التي تسكن الألم ولكن في بعض الحالات قد يكون الألم عسيرا. من المتطلبات الأساسية لهذا الألم الإباضة فإذا كبتت الإباضة بموانع الحمل الفمويه يزول الألم في غالبية المرضى وتنتظم الدوره الحيضيه ويقل فقدان الدم. فيما بعد سيتم نقاش مخاطر هذه المعالجة. (انظر صفحة ٣٢٧).

متلازمة سابق الحيض

Premenstrual Syndrome

نسبة كبيرة من المرضى يلاحظون تغيرات جسديه وعقلية أثناء الدورة خاصة أثناء الأسبوع السابق لبدء الحيض وتختفي مع بداية الحيض. الأعراض طفيفة عادة ولكنها في بعض الأحيان قد تكون عسيره وتتطلب معالجة ونادرا ما تسبب عجزا جسديا أو عقليا. من أهم الملامح تغيير في المزاج مع توتر عصبي أو اكتئاب. كما أن احتقان الثدي والقلق والشقيقه migraine وتورم الأصابع والأقدام مألوف في هذه الحالات ومصحوب بالشعور بانتفاخ البطن ولكنه شعور وهمي لأن القياس لا يثبت ذلك. تعزى هذه المتلازمة عادة إلى احتباس الماء ولكن زيادة الوزن نادرة نسبيا وعندما تحدث هذه المتلازمه يطلق عليها اسم «الوذمه الدوورويه Cyclical Oedema».

لايوجد أساس هرموني لهذه المتلازمه. كما أن كبت الإباضة الذي يؤدي إلى كبت إفراز البروجستيرون بواسطة الجسم الأصفر لايفيد كثيرا. بل قد استعمل البروجستيرون استعمالاً واسعاً في العلاج غير أن كل المحاولات التي أجريت للعلاج هرمونيا باءت بالفشل. إن استعمال المدرات هو أكثر أنواع العلاج انتشارا.

في بعض الأحيان قد يكون ألم الثدي المبرح هو العرض الأساس. إذا أثبت الفحص الجسدي عدم وجود دليل لداء موضعي في الثدي يوصي باعطاء البروموكربتين أو الدانازول.

النزف الرحمي الناتج عن خلل وظيفي

Dysfunctional Uterine Bleeding

إن تغييرات نمط الدورة الحيضية كغزارة الطمث menorrhagia أو النزف الرحمي المتقطع metrorrhagia أو تعدد الحيض polymenorrhoea أو قلة الطمث oligomenorrhoea كلها من الأعراض التي تحدث أثناء الفترة التوالديه خاصة عند البلوغ وقرب الإياس. من المفيد أن نميز بين ما تسمى بالأسباب «العضويه organic» والأسباب الناتجه عن «خلل وظيفي dyfunctional». الأولى هي التي نجد فيها داء موضعيا في أعضاء الحوض أو داء جسديا عاما. أما الثانية فتعني خللا هرمونيا يؤثر على الإباضة. فالخطوة الأولى الهامة هي التأكد من عدم وجود أسباب عضوية مثل:

أورام الحوض الحميده والخبيثه

الإنتان الحوضي

مضاعفات الحمل

أمراض أجهزة الجسم المختلفة كالاعتلال الدموي blood dyscrasias

قد يكون من الضروري إجراء عملية كشط بطانة الرحم خاصة قرب فترة الإياس. فإذا تم التأكد من عدم وجود أسباب عضوية يثبت تشخيص النزف الناتج عن خلل وظيفي بالاستبعاد.

التشخيص

هنالك عدة أسباب للنزف الرحمي الناتج عن خلل وظيفي وفي كثير من الأحوال لايمكن التوصل إلى تشخيص إيجابي ولكن في مايلي بعض الأسباب التي يجب البحث عنها.

١ ــ مبيضيه: إياس، داء تعدد الكيسات.

٢ ــ أسباب وطائيه نخامية مثل: البلوغ، السمنة والقهم وسوء التغذيه، أمراض نفسيه، أورام داخل القحف.

٣ ـ العقاقير: الاستيرويدات، عقاقير نفسانية موجهه psychotrpic.

٤ ـ الاعتلال الكظري والدرقي: في أغلب الحالات يمكن التوصل إلى تشخيص عملي من تاريخ المرض والفحص الجسدي ولكن في بعض الحالات لابد من إجراء بعض الاستقصاءات، فتخطيط الحرارة القاعدية يساعد في استبيان الإباضة. وقياس بروجستيرون البلازما في الوقت المناسب يساعد على التأكد من وجود الجسم الأصفر.

المعالجة

يجب علاج كل الأسباب المستبطنه إذا وجدت أما إذا كانت المريضه بالغة أو على وشك الإياس ولا رغبة لها في الخصوبة فكل ما تتطلبه هو شيء من الاطمئنان والتؤده. أما إذا كانت الدورة غير إباضيه فيمكن ايقاف فرط الطمث باعطائها البروجستيرون في شكل نورتيستيرون. قد يكون الايستروجين فعالاً في بعض الأحيان. وفي وقت لاحق يمكن التحكم في توقيت وحجم الحيض بالعلاج الدوروي بالايستروجين والبروجستيرون.

ملاحظه: من الضروي جداً عدم استعمال العلاج الهرموني بدون تعقل فنغفل سبباً سهل المعالجة أو سبباً أولياً خطيرا أدى إلى النزف المتقطع.

الضهى الأولى Primary Amenorrhoea

يعنى هذا التعبير إخفاق استهلال الحيض. كل الفتيات ما عدا ٣٪ يحضن عند بلوغهن سن ١٥ سنة لذا تأخر الحيض بعد هذه السن يتطلب الإستقصاء. بعض أسباب اخفاق استهلال الحيض تم بحثها مسبقا ولكن فيما يلي نورد تصنيفا لها قد يكون مفيدا.

مع وجود خصائص جنسية ثانوية طبيعية: يعنى هذا إنتاج طبيعي للايستروجين وربما يكون الإنتاج الكلي للهرمون موجه القند طبيعيا. كثير من هؤلاء المرضى لا يعانين من شذوذ واضح وسوف يتمتعن بدوره حيضيه طبيعيه مستقبلا. فحص بعض المرضى سنويا قد يظهر عله بنيوية مثل البكارة اللامثقوبة أو عدم التكوين المهبلي أو الرحمي أو الأثنين معا.

بدون خصائص جنسية ثانوية: نصف هؤلاء المرضى سوف يعانين من خلل قندي أولي والنصف الآخر من قصور قندي ثانوي نتيجة لاخفاق إفراز الهرمون موجه القند (الفصل الثامن).

مع أعضاء تناسلية خارجية ملتبسه ambiguous: هذا الوضع النادر يكون نتيجة لمتلازمه كظريه جنسيه أو ورم تراجلي أو خنوثه حقيقيه.

مع نمو طبيعي للثدي ولكن بدون الشعر العاني أو الإبطي: هذه التوافقيه النادره قد تكون نتيجة لحالة شاذه تسمى متلازمة الاستئناث الخصوي. هؤلاء المرضى يتمتعن بصبغيات ذكريه طبيعيه (أو مزيقيه في بعض الحالات النادره) وخصيتين وبمعدلات التستوستيرون الطبيعيه. هذه حالة موروثه وقد يتأثر نصف الأشخاص ذوي XY في العائلة الواحدة. كل الأنسجة لا تستجيب للأندروجينات ربما نتيجة لغياب أو عيب في مواقع الاستجابة للأندروجين في العصاره الخلوية فلا ينقل الأندروجين إلى النواه. إن الأعضاء التناسلية الخارجية النسويه تتكون في الجنين ولاتثير الحاله شكا عند الولاده. عند البلوغ ينمو الثدي وتتكون الحياط contours الأنثويه ولكن يبقى شعر الجسم ضئيلا أو قد لا ينمو كليه. ماعدا ذلك فإن المرضى يبدين بنمط ظاهري أنثوي طبيعي حتى يكشف الفحص عن مهبل غير مكتمل وعن غياب الرحم. ويمكن تحسس الخصيتين في الأربيه groin. بما أن تربية المريضه مبنية على أنها أنثى وجب إزالة الخصيتين (بالإضافة إلى احتمال تحولها إلى عله خبيثه) ومعالجة المريضه بالايستروجين ليكتمل النمو الجنسي الثانوي.

الضهى الثانوي

يعني قلة الطمث (oligomenorrhoea) أو إخفاق الحيض كليه بعد أن بدأ وثبت. لقد نوقشت بعض مسبباته في الفصل الثاني عشر وسيساعد التصنيف التالي في المعالجه.

الحمل: هذا السبب الواضح قد يغيب عن أذهان الكثيرين خاصة عند الفتيات صغار السن أو النساء اللاتي تقدمن في السن وعلى وجه الخصوص إذا

كانت المريضه بدينه.

الإياس: قد لايكون عسيرا تشخيص مثل هذه الحالات خاصة إذا وجدت أعراض الإياس الأخرى، لكن قد تحدث بعض الحالات الأخرى في نفس العمر. ليس من اللياقة أو العقل أن نخبر المرأة أنها بلغت من العمر ما يستحيل معه الحمل. الإياس التلقائي المبكر ليس نادرا. وجود معدل عال للهرمون منبه الجريب في البلازما يؤكد التشخيص.

الأعتلال الوطائي النخامي الوظيفي:

هذه علة مألوفة مسبباتها عديدة منها:

- أسباب فيزيولوجية: عدم انتظام الدوره يعتبر طبيعيا أثناء البلوغ.
- أسباب نفسيه: أي انفعال كالإمتحانات المدرسيه وتغيير الوظيفة أو مشاكل خاصة تؤدي عادة إلى الضهي العابر.
- تغيرات وزن الجسم: الزيادة أو النقصان المفاجيء في وزن الجسم قد تكبت الحيض وبمرور الوقت قد يعود مره ثانيه خاصة إذا استعيد الوزن الطبيعي، ومن الأمثله البارزة القهم العصابي الذي يبرز فيه الضهى كملمح مبكر أساسي كما أن الإجهاد العضلي المتواصل الذي نشاهده عند راقصات الباليه والرياضيات قد يكبت الحيض ويحدث هذا بشكل واضح إذا تزامل مع نقصان الوزن بالتنظيم الغذائي.
- المرض العارض intercurrent disease: قد يكون الضهى أحد مضاعفات أي مرض جسدي صارم.
- الإعتلال الصماوي: العديد من الأمراض الصماويه قد تسبب الضهي الثانوي وهو مألوف بصفه خاصة مع الداء السكري الصارم ومتلازمة كوشنغ.
- بعد تناول موانع الحمل الفمويه: (انظر ص ٣٣٠).
- الأمراض العضويه الوطائيه النخاميه: تشتمل على الأورام المختلفة والاحتشاء وحبيبومات النخامي والمناطق المحيطة بها.
- ثر اللبن: الضهي الثانوي الذي يزامل ثر اللبن قد يحدث بعد الحمل أو مع

الورم البرولكتيني وقد لايوجد له سبب.

- أمراض الحوض: الجراحه السابقه وإلتهاب الأعضاء الحوضيه قد تعوق الحيض.

الشعرانية والاسترجال Hirsutism and Virilization

إن ظهور الشعر في مواضع غير مقبوله اجتماعيا يسبب حرجا كبيرا للنساء لذا يجب التمييز بين الشعرانيه المطلقه (التي بالرغم من أهميتها لا تهدد الصحة العامه) ومتلازمات الاسترجال.

الشعر الطبيعي

الإنسان حيوان شعراني. تنتشر جريبات الشعر في جميع أجزاء بشرته ماعدا راحة الأيادي والأخامص والجفون. جريبات الشعر زغابيه البدايه وصغيره نسبيا وتنتج الشعر القصير الرفيع الناعم الشاحب. كل الجريبات قابله للتحول إلى ما يسمى بالشكل النهائي. حيث تكون الجريبات أكبر حجما وتنتج الشعر الطويل الغليظ الصلب الداكن اللون. هذا التحول يحدث في الفروه والجفون قبل أو بعد الولاده بقليل.

في الإناث: يحدث التحول الثاني عند البلوغ حيث أن الأندروجينات الكظريه والمبيضيه مجتمعه تحدث التغيير إلى الشعر النهائي في الإبطين والمنطقه العانيه السفلى. وفي معظم النساء يحدث تحول في شعر الساقين وفي بعض النساء في السواعد أيضا. عادة لا يحدث أي تغيير آخر حتى الإياس حيث أن نمو بعض الشعر النهائي على الشفه العليا والذقن مألوف ويبقى كذلك حتى الشيخوخه.

في الذكور: تتسبب معدلات الاندروجين العالية عند منتصف أو آخر البلوغ في تكوين الشعر النهائي في الأماكن التي ينمو فيها في الذكر الشعراني male hirsute وهي اللحية وأسفل البطن والصدر والأذرع والأفخاذ. يعتقد أن الصلع الجبهي المميز الذي نراه في الذكور والذي يتطور طوال فترة الكهوله يحتاج إلى عامل جيني مصحوب بارتفاع معدل الأندروجينات. كما يعتقد أن شعر الذكور

الجنسي المميـز ينمو في الأمـاكن التي تتطلب فيهـا الجريبـات معدلات عـاليـة من الأندروجين لتتم عملية التحول. متى ما اكتملت عملية التحول فإن الـرجوع إلى الشكل الزغابي بطيء وغير مؤكد.

الشعرانية البسيطه (الغامضه) Simple (idiopathic) hirsutism

إن إنتشار الشعر الوجهي والجسدي في النســاء الطبيعيـات متغير. هنـالك فـوارق عرقيـه. فنسـاء آسيـا وجنوب أوروبـا يتميـزن عـن نسـاء شـمال أوروبـا بانخفاض خطوط شعر الرأس إلى الجبهة والخدود مع زيـادة في شعر الجسم. كـما أن هنالك عامل حضاري فيما يتعلق بالشكل الطبيعي المقبول.

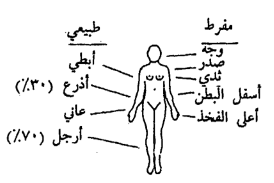
الملامح السريريه

زيـادة نمو الشعـر الواضـح ربما يسبب بعض القلق نتيجة لأثـره التجميـلي وللفهم الخاطيء أنه قد يؤدي إلى تغيرات جنسيـه. إن التغييرات التي تـطرأ على الشعر تظهر عادة بـين سن البلوغ وسن العشرين وقد تتـأخر كثـيرا عن ذلك.

الذي يحدث هو أن بعض الجريبات تتحول من الشكل الزغابي إلى الشكل النهائي ويتضح الشعر. ثم على مـدى شهور أو سنـين تتحول جـريبات أخـرى. يتوقف هذا التحول عادة بين سن الخامسة والثلاثين وسن الأربعين سنة.

إن حدة وتوزيع الشعر الإضافي متقلبه فأكثر أجزاء الوجه تأثيرا الشفه العليا والذقن كما أن خطوط الشعر في الجبهة منخفضه ويمتد نمو الشعر إلى جانبي الـوجه أمام الأذنين كما يظهر الشعر الـداكن حول الحلمتـين وبين الثـديين. يمتـد الشعر العاني إلى حائط البطن الأمامي (ما يسمى «بالنباله الذكريه») فأعلى الفخذين وقد يزداد الشعر في أسفل الظهر والأرداف كما يوجد شعـر في الساعـدين على الـدوام (شكل ١٣ ـ ٣).

تصبح البشره دهنيه وقد يظهر العد. قـد يكون الحيض طبيعيـا والخصوبـه مكتمله غـير أن بعض النســاء يعـانـين من عـدم انتـظام الـدوره الحيضيـة وتـدني الخصوبه. أما الصحة العامه وضغط الدم والبظر فكلها طبيعيه.



شكل ١٣ - ٣
توزيع الشعر الأنثوي الطبيعي والمفرط. في ٣٠٪ من النساء الطبيعيات يظهر الشعر في الساعد وفي ٧٠٪ في الأرجل.

السببيات

إن معدلات التستوستيرون وأندروجينات أخرى (كسلفات الديهيدروابياندروستيرون) في بلازما جميع النساء تقريبا من اللاتي يعانين من الشعرانيه (الغامضه) قد تصل إلى الحد الأقصى للأنثى الطبيعيه أو أعلى من ذلك بقليل. إن التغييرات الكيميحيويه الطفيفه أبعد من أن تكون سببا في التغييرات التي تطرأ على الشعر. لذا لابد أن يكون هناك سبب آخر مثل زيادة حساسية جريبات الشعر للأندروجينات. كما أن مصدر الأندروجينات الفائضه مازال مبهما. يبدو أن مصدرها المبيض أو الكظر أو كلاهما. الزعم التقليدي أن المبيضين طبيعيان تشريحيا غير أن الدراسات الحديثة التي تستخدم فائق الصوت تشير إلى وجود نسبه عالية من تغييرات تعدد الكيسات.

التشخيص:

الغالبية العظمى من النساء اللاتي يعانين من فرط الشعر مصابات بشعرانيه «بسيطه» والبعض الآخر يعاني من متلازمة المبيض متعدد الكيسات (أنظر الفصل الثاني عشر) غير أنه كما ذكر سالفا أن التواتر النسبي لكلا الاضطرابين مازال مشكوكا فيه. فإن لم يكن البظر متضخما وكان الحيض منتظما (خاصة إذا كانت الإباضه طبيعيه) فمن المستبعد وجود اضطراب صماوي آخر ولا حاجه لإجراء استقصاءات معقده. قياس تستوستيرون البلازما (وربما

سلفات الديهيدروابيادروستيرون) اختبار تقصي كاف لاستبعاد الإضطرابات النادره كالأورام والعيوب الإنزيميه. إذا كانت المريضه بدينه فلا يستبعد احتمال متلازمه كوشنغ وفي هذه الحالة لابد من الاستقصاءات الكظريه القشريه. قد تكون الشعرانيه أحد ملامح فرط البرولكتينيميه.

العلاج

يشتمل العلاج على التعاطف والنقاش المستفيض مع المريضه لأن الإضطراب النفسي الذي يعاني منه المرضى قد يكون وخيما في بعض الأحيان، والعديد من المرضى يجدن صعوبه قصوى في التعايش مع هذه العاهه المربكه.

من الطبيعي أن يكون الشعر الوجهي هو السبب الرئيسي للضائقه التي يعاني منها المرضى وأفضل علاج موضعي لهذه الحالات هو الكهرله electrolysis وهي تشمل تمرير تيار كهربائي بواسطة إبره وانفاد الحراره diathermy لكل جريبه شعريه. قد تدعو الضرورة إلى علاج طويل المدى كلما ازداد تحول الشعر إلى الشكل النهائي. إنها عمليه مملة ومكلفه وغير مريحه وتحتاج إلى خبره علاجيه ولكنها الطريقه المألوفه الوحيده لتدمير الشعر من غير ندب scarring. الحلاقه بديل زهيد الثمن وفعال ولكن لن يختاره إلا القليل من المرضى. إن استعمال الكريم الجموش depilatory والمبيضات bleaches ووضع طبقات سميكه من مستحضرات التجميل مفيده كذلك.

ثلاث معالجات طبيه متيسره حاليا:

أسيتات السيبروتيرون: عقار مضاد للأندروجين استعمل إستعمالا واسعا في بعض الدول ويجب إضافة الأيستروجين للتأكد من عدم حدوث الحمل أثناء العلاج وذلك لتفادي التأثيرات الماسخه teratogenic المحتمله. الريجيم المعقول يتضمن ٥٠ مليجراما يوميا من أسيتات السيبروتيرون من اليوم الخامس إلى اليوم الرابع عشر من الدوره واعطاء ٥٠ مليجراما من أتينيل الايستراديول يوميا من اليوم الخامس إلى اليوم الحادي والعشرين من الدوره. موانع الحمل التي تحتوي على كميات عاليه نسبيا من الايستروجين قد تساعد أحيانا ربما لأنها تكبت انتاج

الأندروجين المبيضي في المرضى اللاتي يعانين من فرط الأندروجين المبيضي.

الخيار الآخر هو إعطاء جرعات صغيره من البردنيزولون لكبت انتاج الأندروجين الكظري. فوائد هذه المعالجات ضئيله وتدوم أثناء مدة العلاج فقط. نتيجة لذلك وخوفا من عواقب الاستعمال طويل المدى لا ينصح باستعمالها لهذا الغرض.

الإنذار

إن التاريخ الطبيعي للشعرانية البسيطه ليس واضحا ولكن الإنطباع السائد أن فرط شعر الجسم لا ينتشر كثيرا بعد سن الخامسة والثلاثين ويميل إلى النكوص بعد الإياس.

المتلازمات الاسترجاليه Virilizing Syndromes

في مثل هذه الحالات يصحب الشعرانيه نشاط اندروجيني في أجزاء أخرى من الجسم وضهي وعقم وتضخم بظري وضمور الثدي، وفي بعض الأحيان صلع جبهي ذكري.

التشخيص التفريقي

يجب أن نأخذ في عين الإعتبار متلازمة المبيض متعدد الكيسات polycystic ovary syndrome بالرغم من أن الاسترجال في هذه الحاله قد يكون طفيفا (انظر فصل ١٢ لمزيد من التفاصيل). من الأسباب الأخرى متلازمة كوشنغ وغدوم أو سرطانه الكظر ومذكارومة arrhenoblastoma المبيض ومتلازمة الكظر الجنسيه ذات البداية المتأخره. المعدلات العالية لتستوستيرون البلازما التي تصل إلى المعدلات الذكريه توحي بورم كظري أو مبيضي ولكن وجود معدلات متوسطة من سلفات الديهيدروابياندروستيرون قد يعني شيئا ومن الأفضل إجراء اختبارات الوظيفه الكظريه. الإختبارات الكيميحيويه المقرونه بالوسائل التصويريه تؤكد التشخيص.

تدني الخصوبة

اعتبارات عـــامـــة

إن مشكلة تـدني الخصوبـة أصبحت شائعـة وبدأت تنـال الاهتـمام الـذي تستحقه. يبدو أن حوالي ١٥٪ من كل الأزواج سوف يعانون من صعوبة التوصل إلى الحمـل ومن هؤلاء ١٠٪ سوف يبحثـون عن النصيحة الـطبيـة. وقـد يكـون السبب في أحـد الزوجـين لذا لـزم أن يفحص كلاهما منذ البدايـة خـاصـة قبـل الخوض في الاستقصاءات المعقدة في أي منهما كـما يجب أن يكون الأسلوب الـذي يتبع مع الأزواج أسلوباً رقيقاً.

المعالجة المبدئية

يجب الحصول على معلومات عن الحيض وعن معالجات الأمراض الســالفة التي قد تؤدي إلى تلف القند أو الأعضاء الحوضية كما يجب اجراء استفسار واضح للتـأكد من أن الاتصـال الجنسي طبيعي وليس متباعـداً أو توقيتـه غير سليم. إذا اتضح أن كل شيء طبيعي فيجب مضي ١٢ شهـراً من الاخفاق في الحمل قبل أن يوصي بإجراء الاستقصاءات.

الاستقصاء: إذا وجد مبرر للاستقصاء يمكن اتباع التـسلسل التالي:

١ ــ الفحص الجسـدي لكلا الـزوجين مشتمـلاً على البحث عن أي مـرض عام كاعتلال الوظيفة الدرقية أو شذوذ السبيل التناسلي.

٢ ــ عد النطاف (انظر الفصل العاشر) وفي حالة الشك يكرر العد.

٣ ــ دليل الأباضة: الأسلوب القديم هو تخطيط الحرارة القاعـدية (انـظر الفصل ١٢) وهو أسلوب لا يعول عليه. الاختبار الأفضل هو قيـاس بروجستـيرون البلازما مرة واحدة بين اليوم الثامن عشر واليوم الثـاني والعشرين من الدورة الحيضية فإذا كان معدله أكثر من ٢٥ نانومول في اللتر يعني ذلك وجود جسم أصفر فعال.

المتابعة: في هذه المرحلة يجب إعادة تقييم المشكلة ومناقشتها وبعدم وجود سبب واضح من الأفضل أن يعطي الزوجان فترة أخرى لمحاولة الحمل (لمدة سنة مثلاً) قبل اللجوء إلى استقصاءات أخرى. وقد لا يكون هذا الخيار مقبولاً إذا تجاوز الزوجان سن الثلاثين سنة. اعتماداً على الظروف السائدة يجب اتخاذ القرار حول أي الزوجين يجب أن يستقصي استقصاء إضافياً.

تدني الخصوبة عند الذكور

أسباب تدني الخصوبة عند الذكور عموماً ليست معروفة وعلاجها غير مرض.

فحص المني: من الحكمة أن تعد النطاف ثلاث مرات (انظر الفصل العاشر) على مدى عدة أسابيع حيث أن معدل التعداد الطبيعي يختلف إختلافاً واسعاً. كما يمكن قياس كمية الفركتوز في المني. معدلات الفركتوز الطبيعية تشير إلى انفتاح الأسهر والمعدلات المنخفضة توحي بإنسداده. كل الاختبارات الأخرى التي يوصي بإجرائها على المني حالياً مشكوك في قيمتها ومردودها العملي.

المقايسات الهرمونية: بالرغم من أن الأمراض الصماوية الملموسة ليست من الأسباب الشائعة لتدني الخصوبة إلا أن الفحص عنها يتم مبكراً في نماذج الاختبارات لأن الاختبارات في حد ذاتها سهلة وهنالك أمل في العلاج. المقايسات المتبعة هي تستوستيرون البلازما والهرمون الملوتن والهرمون منبه الجريب.

خزعة خصوية: تكمن فائدتها في ما تمدنا به من معلومة حول طبيعة شذوذ النسيج الانتاشي ولكنه ليس اختباراً روتينياً.

التحليل الصبغوي: يبرره وجود ما يدل على ضرر في الخلايا الانتاشية خاصة فقد النطاف azoospermia المصحوب بارتفاع الهرمون منبه الجريب في البلازما.

تصنيف عيوب الظهارة الانتاشية في تدني خصوبة الذكر: لا يوجد

تصنيف متفق عليه لهذه العيوب ولكن ما يلي تصنيف مفيد. في كل الأنواع تظهر خلايا ليديغ طبيعية أو كثيرة العدد ربما نتيجة لانخفاض حجم النبيب. وقد يكون الغشاء القاعدي للنبيبات متضخماً.

لاتنسج الخلايا الانتاشية : (متلازمة خلية - سيرتولي - فقط) Germinal cell aplasia : وهو أكثر أنواع الخلل الظهاري النبيبي حده فتكاد تختفي الخلايا الانتاشية تماماً تاركة خلايا سيرتولي وحدها لذا هذا الاسم البديل.

نقص تنسج الخلايا الانتاشية : ربما يكون انخفاض نشاط الظهارة الانتاشية هو الخطوة الأولى نحو اللاتنسج.

توقف النضج : يبدو تطور الخلية الانتاشية طبيعياً إلى مرحلة معينة هي في العادة مرحلة الخلية النطفية الأولية أو أرومة النطفة Spermatid ولا توجد مراحل لاحقة.

الانسداد: تبدو الظهارة الانتاشية طبيعية ماعدا وجود تخثر sloughing وتفجي vacuolization ولكن تبقى النبيبات واسعة.

معالجة تدني خصوبة الذكور

قلة النطاف

في حالة وجود عطل نخامي ظاهر حاول البعض المعالجة بالهرمون موجه القند أو الهرمون مطلق الهرمون موجه القند ولكن النتائج كانت مخيبة للآمال. حتى في حالة وجود معدلات أندروجينية متدنية لم تفد المعالجة بالأندروجين كثيراً. أما التلقيح الاصطناعي بالمني الذي تم تركيز النطاف فيه بالتنبيذ centrifugation أدى إلى بعض النجاحات.

القيلة الدوالية Varicocele

داء وريدي شائع في الصفن scrotum. أكثر من ٩٠٪ في الجانب الأيسر. لقد أصبح العرف هو إزالة القيلة الدوالية لأنها تخفض الوظائف الخصوية

والخصوبة. هذه الممارسة تلاقي اعتراضاً كبيراً وأصبحت مداراً للشك.

اللانطافية Azoospermia

الأمل الوحيد لعلاج اللانطافية هو إعادة بناء الأسهر جراحياً في حالة انسداده والأمل ضعيف جداً حتى في مثل هذه الحالات. الأفضل أن ينصح المريض بأن استعادة الخصوبة أمر مستحيل وأن يتباحث الطبيب مع الزوجين على أسلوب التعامل مع هذا العجز الجنسي.

تدني الخصوبة عند الإناث

حدث تطور هام في علاج تدني الخصوبة عند الإناث فأصبحت احتمالات العلاج الناجع أفضل من احتمالاته في الذكور.

اكتشاف الأباضة: من الحكمة التأكد من حدوث الأباضة أو عدم حدوثها في دورات عديدة. قد تساعد الفحوصات المتسلسلة بالأمواج الفوق صوتية في حالات عدم انتظام الحيض.

المقايسات الهرمونية: إذا كانت الأباضة مشكوكاً فيها أو كان الحيض غير منتظم فأن مقايسة الهرمون موجه القند قد تساعد كثيراً. فارتفاع الهرمون منبه الجريب في البلازما يشير إلى داء مبيضي أولي. بما أن فرط البرولكتين في الدم شائع وفي متناول العلاج يجب قياس برولكتين البلازما.

الانفتاح البوقي: إذا اتضح أن الأباضة والوظائف الصماوية طبيعية يجب الاستقصاء عن انفتاح البوق.

استقصاءات إضافية: قد تكون معقدة للغاية وتشمل الصور الشعاعية للسرج التركي وتقييم شامل للوظائف النخامية وتنظير جوف البطن.

معالجة تدني الخصوبة عند النساء

جراحيـــاً:

قد تكون الجراحة البوقية ضرورية. ومثل هـذه العمليات الجـراحية عـامة تحمل قدراً كبيراً من النجاح بالمقارنة مع الاجراءات التي تتبع في الذكور.

هرمونياً:

المعالجة الهرمونية تنقسم إلى أربعة أنواع:

الايستروجين/ البروجستيرون الدورية: في حالة قلة الطمث أو الضهي قد يكون من المفيد اتباع هذا الأسلوب من العلاج لمدة دورتين أو ثلاث بأمـل أن يصبح الرحم وبطانته أكثر تقبلاً إذا حدث اخصاب في الدورات اللاحقة.

شـواد الدوبـامين Dopamine agonists: هـذه العقـاقـير تخفض معـدلات البرولكتين في حالة فرط البرولكتينمية وكثيراً ما يؤدي ذلك إلى الأباضة. ولكن لا جدوى من هذه العقاقير في حالات تدني الخصوبة مع معدل طبيعي للبرولكتين في البلازما.

مضادات الايستروجينات: هذه العقاقير تطلق الهرمـون موجـه القند ربما بزيادة حـاسية الهـرمونـات موجهـة القند النخـامي للهرمـون المطلق لـه الداخـلي المنشأ. يفضل استعمال الكلوميفين بجرعات مقدارها ٥٠ مليجـراماً فمـوياً يـومياً لمدة خمسة أيـام تبدأ في اليـوم الخامس من الـدورة ويجب التركيـز على الجـماع في حوالي اليوم الخامس عشر. فإن لم يحدث الحمل تكرر مجموعة الجرعات مع زيادة الجرعة كل مرة أي ١٠٠ و١٥٠ و٢٠٠ مليجراماً يـومياً وبغيـاب الحيض الطبيعي يمكن بدأ العلاج بـالكلوميفين في اليـوم الخامس من بـداية النـزف الذي حـرض بسحب البروجستيرون (مثلاً ١٠ مليجراماً يوميـاً من النورتيستـيرون لمدة خمسـة أيـام). أن معدلات الحمـل بعـد المعـالجـة بـالكلوميفـين عـاليـة. كما أن نسبـة الاجهاض التلقائي عالية أيضاً ولكن الحمل المتعـدد multiple pregnancy نادر ولم تلاحظ أي تأثيرات مناوئة خطيرة.

الهرمون موجه القند: إذا كانت استجابة النخامي متعطلة يمكن تحريض الأباضة في بعض الأحيان بالجمع بين الهرمون موجه القند المشيمائي (من بول امرأة حامل) والهرمون منبه الجريب النخامي، هذه المعالجة قد تتسبب في الحمل المتعدد كما أنها باهظة التكاليف. تم التوصل إلى نتائج مبشرة بالحقن النابض للهرمون منبه الهرمون موجه القند من مضخات محقنة متنقلة.

العلاج الموحد

هناك بعض الاستقصاءات يمكن اجراؤها، خاصة دراسة ملاءمة النطاف مع المخاط العنقي ولكن قليلاً ما تقودنا إلى علاج مفيد.

هناك جدال حول نسبة الأزواج الذين يعانون من تدني الخصوبة بدون سبب واضح. من المرجح أن تكون النسبة ١٥-٢٥٪. لمثل هؤلاء الأزواج يجب أن يكون هنالك أمل للخصوبة يوماً ما ولكن عند وجود علة غير قابلة للعلاج أو عندما يفشل العلاج يصبح الأمل ضعيفاً. في مثل هذه الحالات تصبح الضرورة ملحة للمشورة وإسداء النصح ومناقشة البدائل الأخرى المتاحة مثل الإخصاب الخارجي (إذا وجد) أو الإمناء الاصطناعي artificial insemination باستعمال مني الزوج أو الإمناء الاصطناعي (المتبرع به) ثم التبني.

موانع الحمل

إن التوصل إلى موانع الحمل المجموعية الكيميائية الفعالة والآمنة نسبياً حدث ذو أهمية اجتماعية فائقة. في الوقت الحاضر كل الأساليب متاحة للنساء فقط ولكن هنالك احتمالات بعيدة لإيجاد أساليب مماثلة للرجال، لقد اتسعت رقعة المطالبة بالنصح عن منع الحمل ومن المحتمل أن تشمل هذه الاستفسارات الكثير من الأطباء فهو موضوع يتطلب الكثير من المشورة الجادة وبكل الحرص خاصة وأن فوائد ومضار الأساليب المختلفة أصبحت معروفة على نطاق واسع. هنالك اتجاه في الوقت الحاضر للابتعاد عن موانع الحمل المجموعية ويجب على الأطباء الإلمام التام بالبدائل الأخرى. كما يجب ألا نفترض أن موانع الحمل

الهرمونية هي الطريقة المثلى في كل الحالات ولكن نسبة لطبيعة هذا الكتاب سينحصر النقاش الحالي حول موانع الحمل الهرمونية فقط.

مانع الحمل الفموي «الموحد»

مانع الحمل الفموي «الموحد» هو أكثر أنواع موانع الحمل الهرمونية انتشاراً ويعرف عالمياً «بالقرص The Pill» وتستعملها نسبة عالية من جميع النساء الخصبات لذا يجب على كثير من الأطباء في فروع الطب المختلفة معرفة وظائف ومخاطر هذه المستحضرات.

الكيمياء والصيغة

موانع الحمل الفموية الموحدة تحتوي على الايستروجين والبروجستيرون. فالايستروجين أما أن يكون:

١ ــ اتينيل ايستراديول ـ ٢٠ إلى ٥٠ ميكروجرام يومياً ولكن تفضل الجرعات الصغيرة.

٢ ــ ميسترانول (٥٠ ميكروجرام يومياً) هو البديل الآخر ولكنه قليل الاستعمال حالياً

أما البروجستيرون فعادة هو مشتق ١٩ ـ نورتستوستيرون مثلا:

نورتيستيرون ٠,٥ إلى ١,٠ مليجرام يومياً.

اسيتات نورتيستيرون ١,٠ إلى ٤,٠ مليجرام يومياً.

ثنائي اسيتات الاتينوديول ٢,٠ مليجرام يومياً.

ل ـ نورجستريل ٠,٠٥ إلى ٠,٢٥ مليجرام يومياً.

نورجستريل ٠,٥ مليجرام يومياً.

لينوسترينول ٢,٥ مليجرام يومياً.

ديزوجستريل ٠,١٥ مليجرام يومياً.

هناك العديد من أقراص موانع الحمل بتركيبات وكميات مختلفة من

الهرمونات المذكوره أعلاه. أغلب المستحضرات تحتوي على نفس الجرعة في كل الأقراص ولكن القليل منها (تسمى ثلاثية الأطوار triphasic) لها ثلاث تركيبات مختلفة تؤخذ بالتالي بأسلوب يقلل من جرعة الأيستروجين وزيادة جرعة البروجستيرون قرب نهاية الدوره وبذلك تشبه التسلسل الطبيعي.

فاعليتها وأسلوب عملها:

باستثناء الأقراص ذات الجرعة المنخفضة فإن كل موانع الحمل الأخرى المتاحة فعاله ١٠٠٪ إذا تعاطاها المريض بطريقه منتظمه ولا ضرر من إغفال جرعه واحدة أحيانا. معظم حالات الاخفاق تحدث نتيجة لعدم اذعان المريض وتقيده بأسلوب المعالجه. لاندري حتى الآن كيف تعمل هذه العقاقير لاندري لماذا يكون مزج الايستروجين والبروجستيرون أكثر فعاليه من تناولهما منفردين. ربما تكون الوظيفة الأساسية هي كبت ارتفاع إفراز الهرمون الملوتن الذي يحدث عادة في منتصف الدورة ولا تحدث الإباضة كما ينخفض إفراز الهرمون موجه القند. بالإضافة إلى ذلك تحدث تغيرات على الغشاء المخاطي في عنق وبطانة الرحم تساعد على منع الحمل.

الوصفه

يوصي ألا يعطي القرص the pill إلى المريض إلا بعد الاستشاره الطبية التي تنطوي على فحص جسدي كامل وفحص بالمنظار ولطخه عنقيه. هنالك جدل حول ضرورة هذا الإجراء في حالة الفتيات صغار السن لأنه ربما يتسبب في أحجام الفتيات خاصة صغار السن عن طلب النصح لمنع الحمل في وقت قد يكن في أشد الحاجة إليه. يجب استعراض كل الحالات من وقت لآخر خاصة في المرضى كبار السن. إن استعمال موانع الحمل الفمويه في المملكه المتحده يخضع لمراقبه طبيه تامه.

طرق تناول موانع الحمل

العلاج بموانع الحمل المشتركه يبدأ في اليوم الخامس من الدوره الحيضيه

حيث أن اليوم الأول من الدوره هو اليوم الذي بدأ فيه الحيض. (الأقراص ثلاثية الأطوار يبدأ تناولها في اليوم الأول). يتناول المريض جرعـه واحدة من «القـرص» في نفس الموعد من كل يوم دون التقييد بمواعيـد الأكل ويؤخـذ القرص عـادة لمدة ٢١ يوما ثم يوقف لمدة سبعة أيام ينطلق خلالها الحيض. ليس هذا ضروريـا (إلا في حـالة الأقـراص ثلاثيـة الأطوار) ومن الممكن تنـاول القرص بـطريقـه متصله لفترات أطول دون أثار إضافيه سيئه حسب علمنا. إن المنتجين يغلفون الأقراص في مجموعات شهرية مبدعة تسـاعد عـلى تناولهـا بـسهولـه وبدون عنـاء. في بعض الأحيان تضاف ٧ أقراص خامله حتى يتسنى للمـريض تناول قـرص واحد يـوميا طوال مدة الدوره كما يجب اتخاذ الاحتياطات اللازمة في الأسبوعين الأولين لتناول الأقراص.

قيود السن وفترة الاستعمال

لايـوجـد حـد أدنى من العمـر لتنـاول «القـرص» ولا نـدري هـل يؤدي الاستعمال طويل المدى إلى أي أضرار أم لا فـالكثير من النسـاء تناولن «القـرص» لمدة عشر سنوات أو أكثر ولكن لابد من الشـك في سلامـة استعمال المستحضرات الفعالة لفترات تفوق العشر سنوات.

إن معدل الوفيات نتيجة لتناول موانع الحمل الفمويه ضئيـل إلا أنه يـرتفع ارتفعا حادا بعد سن ٣٥ سنة لذا يجب نصح المريض باتباع الأساليب البديله عند بلوغ هذه السن.

إختيار المرضى

إن أقراص منع الحمـل أصبحت شائعـة حتى صار المـرضى ينتقين منهـا ما يفضلنه منها. أما دور الطبيب هو البحث عن موانع وأضرار استعمالهـا عن طريق الفحص والتقصي ثم يسدي نصائحه بناء على ذلك. إن مناقشة مخاطر «القـرص» وإسداء النصح عن الموانع البديلة قد يكون ضرورياً.

الموانع المطلقه: قليله وتشتمل على الأدلة الحالية والماضية لـ:

ـ أمراض الكبد ـ خاصة اليرقان أو حكة الحمل والتهاب الكبد الخمجي الحديث (١٢/٦) والعيوب الإفراغيه الوراثيه heredilary excretory defects .
ـ سرطان الثدي .
ـ الخثار الوريدي العميق Deep vein thrombosis مع أو من غير صمه رئويه pulmonary embolus .
ـ ارتفاع ضغط الدم الرئوي .
ـ أمراض العين الوعائية أو العصبيه .
ـ أورام النخامي .
ـ التهاب البنكرياس pancreatitis .
ـ مرض الدم المنجلي متماثل الزيجوت Homozygous sickle-cell disease .

الموانع النسبيه

ـ الدوالي الوريديه Varicose veins .
ـ الليفومات Fibroids .
ـ إرتفاع ضغط الدم .
ـ فرط شحميات الدم hyperlipidaemia .
ـ التدخين المتزامل مع استعمال موانع الحمل يزيد معدل الوفيات في كل الأعمار مرتين أو ثلاث مرات. هذا التأثير له أهمية خاصة في النساء بعد سن ٣٥ سنة .

ملحوظه: إن سرطان عنق الرحم أو الرحم ليس من موانع استعمال أقراص منع الحمل.

إختيار «القرص» الملائم

من المفيد الإلمام بعدد قليل من البدائل العديده المتاحه. الصيغه المناسبة التي يبدأ بها العديد من الفتيات هي :

أتينيل استراديول ٣٠ ميكروجرام

ل ـ نورجستريل ١٥, ٠ مليجرام

من الأفضل اللجوء إلى أسلوب آخر إذا تفاعل المريض تفاعلا سلبيا مع هذا الأسلوب من العلاج. إن مشاكل النزف مألوفة ولكن النزف الوخيم والنزف المخترق break-through وإخفاق النزف بالإنتزاع قد تنحسر بزياده جرعه البروجستيرون ولكن قد لا يخلو هذا الأسلوب من مخاطر ارتفاع نسبة التفاعلات المناوئه.

تأثر العقاقير Drug interaction

موانع الحمل الفمويه الموحده قد تنقص من فاعلية العقاقير خافضة الضغط والكومارينات coumarins. إن تزامل تعاطي الباربيتيورات ومضادات الاختلاج anticonvulsants وثنائي كلور الفينازون والفينيلبتازون والريفامبيسين أو الأمبيسيلين ينقص من فاعلية موانع الحمل الفمويه فيسبب النزف المخترق والحمل.

العواقب

العواقب الهامة سيتم تحليلها تحت أربعة بنود متباعدة الأهمية.

الآثار الجانبيه

وهي أعراض كريهة مرتبطة بتناول القرص وقد تكون بعضها ردود فعل غفله placebo

- الصداع
- زيادة الوزن
- الانتفاخ
- آلام الثدي
- العد acne
- الإكتئاب (؟)
- فقدان الكرع

ـ تغيرات في الحيض
ـ تضخم الليفومات fibroids

قد يتحمل بعض النساء آثارا جانبية وخيمه ثمنا لتحقيق منع الحمل المؤكد ولكن في بعض الأحيان قد تؤدي هذه الآثار الجانبية إلى عدم الإلتزام الذي يقود إلى الحمل الغير مرغوب فيه.

يمكن في أغلب الحالات تخفيض الآثار الجانبية أو إزالتها تماما بتغيير العقار. وقد يصبح من الأفضل التحول إلى أسلوب آخر لمنع الحمل.

ملحوظه

العديد من النساء يشعرن بارتياح أكثر مع تعاطي «القرص» فقد تقل حدة الصداع ويزداد الكرع.

الآثار الإستقلابيه

تسبب موانع الحمل الفموية الموحدة آثارا كيميحيوية عديدة بالإضافة إلى التغيرات الهرمونية التي تعتمد فاعليتها عليها. كل هذه التغيرات تحدث نتيجة للأيستروجين. هذه التغيرات طفيفة ولا تسبب أمراضا واضحة أو مباشرة (غير التي ذكرت) ولكن مسار هذه التغيرات يوحي باحتمال إعتلال الصحة بعد سنوات عديدة لذا القلق من:

تردي تحمل الغلوكوز.
إرتفاع ثلاثي الغليسريد triglycerides (الكوليسترول؟).
العوز الجزئي للبيريدوكسين.
العوز الجزئي لحمض الفوليك folic acid (لقد سجلت بعض حالات فقر الدم).
انخفاض زمن البروترمبين.
زيادة تكدس الصفيحات platelet aggregation.
(بالإضافة إلى زيادة البروتينات اللاصقه للهرمونات).

التفاعلات المناوئه: وهي ملامح تدل على تدهور الصحة التي ثبت أنها تزداد عند اللاتي يتعاطين القرص خاصة بعد سن ٣٥ سنة. ويعني حدوثها ايقاف تعاطي موانع الحمل الفمويه الموحده إلى الأبد.

من هذه التفاعلات المناوئه:

- الخثار الوعائي الذي يشمل الخثار الوريدي والإنصمام الرئوي والانصمام المخي والإحتشاء القلبي.
- اليرقان.
- إلتهاب البنكرياس.
- إرتفاع ضغط الدم.
- الحصيات الصفراويه.

من الضروري جدا وضع هذه التفاعلات المناوئه في أبعادها الحقيقية فالأمراض الخثارية الإنصامية thrombo embolic تحدث مرة في كل ١٠٠٠ امرأة من سنوات تعاطي القرص. كوجه عام لم يتضح أن تناول «القرص» يؤدي إلى ارتفاع معدلات الوفاة بين من يتعاطينها من النساء. أما حدوث ارتفاع ضغط الدم السائد نوعا ما هو المبرر الأساسي لمتابعة المرضى بالفحوصات الدورية.

التسرطن Carcinogenesis

هنالك جدل واسع ومستمر حول مخاطر الإصابة بالسرطان مع تناول موانع الحمل الفموية الموحده. البعض يعتقد في وجود علاقة بين زيادة مخاطر الإصابة بالسرطان وكمية البروجستيرون والإتجاه هو استعمال المركبات التي تحتوي على كميات صغيره من البروجستيرون. الإجماع الحالي هو أن تناول موانع الحمل الفموية الموحدة قد يخفض المخاطر من الإصابة بالسرطان المبيضي ولا أثر لها على معدل الإصابة بسرطان بطانة الرحم ولكن قد تكون مرتبطة بزيادة المخاطر من الإصابة بسرطان عنق الرحم. أما علاقتها بسرطان الثدي فلم تحسم حتى الآن.

الآثار اللاحقة لتناول موانع الحمل الفموية

الضهى لعدة أشهر بعد التوقف من تناول «القرص» مـألوف ولكن يصعب علينا التنبؤ بحدوثه وليس من المؤكد أن القرص يقلل الخصوبة فالكثير من النساء يحملن بسهولة متي مارغبن في ذلك ولكن «القرص» لا يحمي من تدني الخصوبة.

الجراحة

نسبة لإحتمال حدوث التخثر نتيجة لتناول «القرص» ينصح بايقافه قبل شهر من التخدير العام. ويمكن مناقشة بعض أشكال موانع الحمل البديلة.

موانع الحمل الهرمونية الأخرى

يمكن إستعمال البروجستيرون منفردا. هنالك عدة مستحضرات يمكن معها تعاطي البروجستيرون الفموي بدون انقطاع (مثل النورتيستيرون ٣٥، مليجرام في اليوم) يشار إليها بعض الأحيان بالأقراص المصغره. قد يكون الطمث المتغير مصدرا للإزعاج. فاعلية هذا الأسلوب كمانع للحمل أقل من تلك التي تتحقق بالمستحضرات المشتركة ولكن يعتقد أن مخاطره أقل. كما أن القرص المصغر له فائدة خاصة أثناء الألبان وفي الفترة السابقة للإياس.

المستحضر طويل المفعول والذي يحتوي على اسيتات الميدروكسيبروجستيرون يمكن حقنه في العضل بجرعة مقدارها ١٥٠ مليجرام أثناء الأيام الأولى من الدوره. يسري مفعوله كمانع للحمل لمدة ٣ أشهر تقريبا ويمكن تكرار الحقن. هذا الأسلوب يوصي به كاستعمال روتيني مفيد عندما تصبح الطرق الأخرى ممنوعة أو غير ملائمة.

في حالات منع الحمل بعد الجماع خلال ٧٢ ساعة يمكن إعطاء ١٠٠ ميكروجرام من أتينيلستراديول مع ٠,٥ مليجرام ل ـ نورجستريل في جرعة واحدة فمويا وتكرر مرة واحدة بعد ١٢ ساعة.

فوائد موانع الحمل الفمويه

بالرغم من أن العديد من العواقب المحتملة مع تناول موانع الحمل الفموية قد تم ذكرها سالفا، من الضروري أن ندرك أن الآثار الجانبية الوخيمة نادره والمخاطر ضئيلة إذا ما قورنت بالتدخين المعتدل مثلا. يجب الأخذ في الإعتبار الفوائد التي تجنيها المرأة من الثقة في موانع الحمل الفموية فيما يتعلق بسعادتها ورفاهيتها الشخصية والإجتماعية.

***

قراءة أخرى

Fuchs F. & Klopper A. (Eds) (1983) *Endocrinology of Pregnency*, 3rd edn. Harper & Row, Philadelphia.

Guillebaud j. (1984) *The Pill*, 3rd edn. Oxford University Press, Oxford.

Mahesh V.B. & Greenblatt R.B. (Eds) (1983) *Hirsutism and Virilism*. John Wright, Bristol.

Moghissi K.S. & Wallach E.E. (1983) Unexplained infertility. *Fertility and Sterility* **39**, 5.

Philipp E.E. & Carruthers G.B. (1981) *Infertility*. Heinemann, London.

Ross L.S. (1983) Diagosis and treatment of infertile men: a clinical perspective *Journal of Urology* **103**, 847.

الفصل الرابع عشـــر

موضوعات متنوعة Miscellaneous Matters

المتلازمة السرطاوية Carcinoid Syndrome

هـذه مجموعـة من الأورام النادرة أطلق عليهـا المصطلح «سرطـاوية» وهي تنشـأ من الخلايـا أليفة الفضـة argentaffin cells وتحتـوي عـلى حبيبـات تتصبـغ بالفضة. قد تحدث في كل الأعمار ولكنها أكثر حـدوثا في كبـار السن بالتسـاوي في كلا الجنسين. لهذه الأورام نسج خبيث الملامح ولكنها تنمو ببطء وأغلبها لا ينتقل ويتم استئصـالها عنـد اكتشـافهـا بمحض الصـدفـة، أو عنـدمـا تسبب أعـراضـاً مـوضعية. يمكن أن تنشـأ هذه الأورام في أي جـزء من الأمعـاء وفي الـرئـة ولكن ٩٠٪ منها تتواجد في المنطقة اللفائفية الأعوريـة ileocaecal region. عندمـا تنتقل هذه الأورام تنمو النقائل ببطء أيضاً ولكن في النهاية تنتشر انتشاراً واسعـاً خاصـة في الكبد فتؤدي إلى الأعراض العامة التي تشكل المتلازمة السرطاوية.

قد تنشأ الأعراض والعلامات في عدة مواضع من الجسم كما يلي:

- في المحرك الوعائي vasomotor. من أهم الملامـح بيغة الـوجه facial flushing التي قد تدوم لـدقائق أو سـاعات ربمـا تكون عـرضية أو قـد تتكرر في فـترات قصيرة وقد تمتد البيغة إلى أعـلى الصدر وتنتشر في أمـاكن أخرى وقـد يصحبها عرق ودوام dizziness وانخفاض ضغط الدم.
- في الأمعـاء ـ فتؤدي إلى القلق البـطني (المصحـوب بـالمغص والغثيـان والقيء والاسهال). الذي قد يكون راجعاً recurrent أو باقياً persistent.

ـ في القلب ـ في الحالات المتقدمة قد نجد تليفاً شغافياً endocardial fibrosis في القلب الأيمن متطوراً إلى تضييق رئوي واخفاق القلب الأيمن. أما إصابات الجانب الأيسر من القلب فنادره ولكنها قد تحدث.

ـ في الصدر ـ قد نجد تغييرات متقطعة في عمق وسرعة التنفس تتخللها نوبات من الربو القصبي الحاد acute bronchial asthma

السببيات والتشخيص والعلاج

الأساس الكيميحيوي للمتلازمة هو أن الأورام السرطاوية تركب وتفرز مجموعة مختلفة من المركبات الفعالة وعائياً vasoactive ونمط التركيب يعتمد نوعاً ما على موضع الورم والخلايا التي ينشأ منها ولكن أهم هذه المركبات هي ٥ ـ هيدروكسى تربتوفان و ٥ ـ هيدروكسي تريبتامين والهستامين والبراديكنين.

يعتمد تشخيص المتلازمة السرطاوية على وجود معدلات عالية من حمض الأسيتيك ٥ ـ هيدروكسي اندول في البول في كل الحالات. تعالج هذه الحالات باستئصال الورم بقدر الإمكان ونسبة لطبيعة الحالة فإن العلاج الجذري غير وارد. العديد من العقاقير استعمل في العلاج دون جدوى ما عدا العقاقير المحصرة للأدرينالية (ألفا) التي تقلل من تواتر البيغات.

متلازمات الأورام الصماوية المتعددة

Multiple Endocrine Neoplasia (MEN) Syndromes

هذه الحالات التي تعرف بمتلازمات التعدد الغدومي الصماوي Multiple Endocrine Adenomatosis (MEA) أو متلازمات التعدد الغددي حالات وراثية تنتقل كسوائد صبغية جسدية. الغدوم أو الورم الغدي يظهر في غدتين صماويتين أو أكثر. مجموعات كثيرة مختلفةورد ذكرها ولكن المريض الواحد قد تظهر عليه كل أو بعض الملامح المتعددة للأنواع الثلاثة الرئيسية.

النوع الأول: (متلازمة فيرمر Wermer's Syndrome) تشمل فرط الدريقية الأولي الذي قد يكون مصحوباً بورم خلايا بيتا البنكرياسية وغدوم نخامي.

النوع الثاني: (متلازمة سيبل Sipple's Syndrome) وتشمل سرطان الدرقية النخاعي ربما مصحوباً بفرط الدريقية الأولي وورم القواتم.

النوع الثالث: يشمل سرطان الدرقية النخاعي وورم القواتم مع الأورام العصبية المخاطية المتعددة التي تؤدي إلى ملامح مميزة في الوجه واللسان.

كما وردت بعض الأورام الأخرى المتزاملة خاصة مع النوع الأول.

الأورام غير الصماوية التي تفرز الهرمونات

Hormone-Secreting Tumours of Non-Endocrine Origin

(انتاج الهرمون المنتبذ Ectopic Hormone Production)

كثير من الأورام خاصة السرطانية منها تصنع مركبات غير ملائمة أو غير متصلة بالنسيج الذي ينشأ منه الورم. من الغريب أن يطلق ورم واحد أكثر من مركب واحد كمّا ولكن قد تكون الكمية المطلقة ضخمة تؤثر تأثيراً اكلينيكياً. هذا الموضوع له أهمية نظرية وله أهمية عملية متزايدة. بعض هذه المواد قد تستغل كمؤشرات للورم ترشد إلى المعالجة الصحيحة بينما التعرف على المتلازمات الإكلينيكية المختلفة قد يكون مؤشراً مبكراً للورم أو يتيح الفرصة للمعالجة الملطفة المفيدة.

نسبة حدوث مثل هذه الحالات غير معروف لأن الجيئة الاكلينيكية قد تطغى عليها تأثيرات الورم الأخرى وقد لا تظهر التأثيرات الكيميحيوية إلا في الأطوار النهائية للمرض الخبيث. بعض المتلازمات الاكلينيكية تشابه اضطرابات هرمونية معروفة ولكن هنالك شواذ واختلافات عديدة. إن التركيب الكيميائي للمواد المتصلة بهذه الحالات بدأ التعرف عليه تدريجياً ولكن مازال يحفوها الغموض.

الإفراز الغير ملائم للهرمون مضاد الإبالة Inappropriate ADH Secretion (SIADH): جيئته هي تغيرات وظيفية مخية ناتجة من الانسمام بالماء water intoxication (انظر الفصل الثامن). الملامح السريرية للحالات التي تحدث نتيجة للأمراض المخية أو الرئوية الغير خبيثة لا تختلف عن تلك التي يكون مصدر الهرمون مضاد الإبالة أحد الأورام.

متلازمة الهرمون موجه قشرة الكظر المتبذ Ectopic ACTH Syndrome : السبب الأساسي لهذه المتلازمة هو سرطان الخلايا الشوفانية في القصبة والذي يطلق متعدد ببتيد ينتج الهرمون موجه قشرة الكظر والهرمون منبه الخلية الملانية MSH. بالرغم من أن معدلات الهرمون موجه قشرة الكظر عالية وتشخيصياً أعلى من تلك التي نجدها في متلازمة كوشنغ النخامية وأن كورتيزول البلازما عال أيضاً إلا أن الملامح السريرية لمتلازمة كوشنغ لانشاهدها هنا لأن الحالة تتقدم بسرعة فائقة لا تتيح الفرصة لظهور الملامح السريرية. جيئتها عادة في الرجال مع استهلال سريع للوذمة والتصبغ pigmentation وفقدان الوزن والضعف والوهن وفي بعض الأحيان أعراض الداء السكري. ومن الملامح البارزة القلاء الناتج عن نقص البوتاسيمية hypokalaemic alkalosis. العلاج بمثبطات الأنزيمات الكظرية القشرية قد يكون مفيداً.

نقص غلوكوز الدم: نقص غلوكوز الدم المصحوب بالأعراض قد يكون مترابطاً مع السرطانات ولكنه كثيراً ما يكون متصلاً بالأورام اللحمية المتوسطية mesenchymal tumours خاصة اللمفومات الحميدة. السبب الكيميحيوي لنقص غلوكوز الدم لم يتم التوصل إليه بعد. ويستبعد أن يكون السبب هو استهلاك الأورام للغلوكوز ولكن من المحتمل أن تفرز الأورام مركبات لها فاعلية الأنسولين. إذا أصبح استئصال الأورام مستحيلاً فقد يكون استعمال الاستربتوزوتوسين مجدياً.

كثرة الحمر Polycythaemia: تزداد كتلة الكريات الحمر دون تغيير في الكريات الأخرى أو تضخم الطوحال. الأورام الخبيثة المتصلة بهذه الحالة أورام

كلوية عادة ولكن ليس بالضرورة أن تكون مقصورة على الأورام الكلوية فقط. كثرة الحمر قد تكون نتيجة للأورام الكلوية الحميدة إيضا ومـوه الكلوة hydronephrosis ومن المحتمل أن تكون زيادة إنتاج الكرويات الحمر نتيجة لإطلاق مادة شبيهة بالاريتروبويتين.

المتلازمة السرطاوية الغير نمطية Atypical Carcinoid Syndrome: الأورام الغير سرطاوية قد تسبب كل ملامح المتلازمة السرطاوية المعروفة. المصطلح «غير نمطي» يشير إلى هذه الأورام وربما لبعض السمات الكيميحيوية.

تثدي الرجل والاعتلال المفصلي Gynaecomastia and Arthropathy: كلتا الملامح منفردة أو مجتمعة مألوفة في المرضى الذين يعانون من سرطان القصبة. هنالك شك حول الهرمون المتورط في هذه الحالات ولكن قد ثبت أن الأورام تفرز الهرمون موجه القند وهرمون النمو.

فرط الكلسمية: واحد من أهم متلازمات الاختلال الاستقلابي في الأمراض الخبيثة وقد يكون مصحوباً أو غير مصحوب بالنقائل العظمية. ليس هنالك دليل لوجود مادة في البلازما شبيهة بهرمون الدريقية مناعياً (انظر الفصل السابع).

متنوعة: لقد ثبت وجود متلازمات أخرى تتميز بإنتاج الهرمون المتبذ. فقد تتغير الوظيفة الدرقية في المرضى الذين يعانون من أورام الأرومة الغاذية Trophoblastic tumours التي تفرز الهرمون موجه القند ولكننا في كثير من الأحيان لا نجد فرطاً درقياً اكلينيكياً كما أن تورط الهرمون منبه الدرقية مشكوك فيه. وقد لوحظ نقص الفسفاتمية طويل الأمد واعتلال عظمي عام مع أورام لحمية متوسطية ووعاؤومات دموية haemangioma ولكن الوسيط الكيميائي غير معروف.

الهرمونات المعدية المعوية

Gastrointestinal Hormones

الخلايا مفرزة الهرمونات

كل السبيل المعدي المعوي من المرىء إلى المستقيم يحتوي على العديد من الخلايا مفرزة الهرمونات ويعتبر بمثابة أكبر غدة صماوية وينظر إلى هذه الخلايا كجزء من جهاز قبط ونزع الكربوكسيل من سلف الأمينات Amine (APVD) Precursor Uptake and Decarboxylation بذا مبيناً وظيفتين من وظائفه. توجد هذه الخلايا المعوية في الغشاء المخاطي. تطل الزغيبات Microvilli داخل تجويفة الأمعاء من أحد أطراف الخلية وتوجد حبيبات فارزة في الطرف الآخر ويفترض أن هذه الخلايا تستجيب للتغيرات التي تطرأ على تركيب محتويات الأمعاء كما أنها تستجيب للمنبهات العصبية المستقلة في بعض الأحيان. كل هرمون يفرزه نوع معين من الخلايا ولكل نوع من الخلايا توزيع مختلف في أجزاء الأمعاء المختلفة لذا تفرز الهرمونات في مناطق متباينة ولكن هنالك تداخل شديد بينها.

الهرمونات: هي ببتيدات متعددة طولها ٢٠ إلى ٤٠ حمض أميني بالرغم من أن بعضها يفرز في شكل أسلاف ضخمة والعديد من أجزاء الهرمونات تحتفظ بالفاعلية البيولوجية للمركبات الأم. كما أن تسلسل الأحماض الأمينية مشترك في العديد من الهرمونات. وضع بعض هذه المواد غير مؤكد لكن الجدول ١٤ ـ ١ يوضح الأنواع المعروفة منها.

فيزيولوجيتها: معظم وظائف هذه الهرمونات المعدية المعوية موجهة نحو الأمعاء والمعثكل (البنكرياس) ولكن ترابطها الكيميائي مع الانكفالينات enkephalins وربما تأثيراتها على الجهاز العصبي المركزي له أهمية خاصة. وظائفها معقدة للغاية وقد تتبدل حسب الظروف السائدة كما أن ترابطها الفيزيولوجي مبهم تماماً.

الأمراض: من أهم الحالات التي تتزامل مع فرط في الهرمونات المعوية هي

الورم الغلوكاغوني والورم الغستريني (انظر الفصل الثاني). كما أن الببتيد مثبط الأوعية VIP مورط في متلازمة الاسهال المزمن واللاكلوريديه. أما دور الهرمونات المعدية المعوية في الأمراض العامة والأمراض المعوية مازال مبهماً.

جدول ٤ - ١ الهرمونات المعدية المعوية الرئيسية

الهرمون	وظيفته	منشأه
سوماتوستاتين	يكبت تحرك الأمعاء ويكبت إفراز هرمونات أخرى	خلايا «د» في الغار والجزيرات وأعلى الأمعاء الدقيقه
غسترين	يطلق الحمض المعدي	الغار وأعلى الأمعاء الدقيقه
غلوكاغون	يرفع معدل غلوكوز البلازما ويطلق الأنسولين	الجزيرات
عديد الببتيد البنكرياسي	لا وظيفة له	الجزيرات
كوليسيتوكينين	ينبه المرارة ويطلق أنزيمات البنكرياس	أعلى الأمعاء الدقيقه
الببتيد كابت المعده	يكبت الحمض المعدي	أعلى الأمعاء الدقيقه
نيوروتنسين	يكبت تحرك الأمعاء؟	أعلى الأمعاء الدقيقه
سكريتين	يطلق الأنزيمات والبيكربونات من البنكرياس	أعلى الأمعاء الدقيقه
موتيلين	يزيد التحرك المعوي	كل الأمعاء الدقيقه
الببتيد المعوي الفعال في الأوعية	يسبب الإسهال وارتفاع ضغط الدم	كل الأمعاء الدقيقه
بومبيسن	يطلق الغسترين والكوليسيتوكينين	؟

علاج السرطان بالهرمونات Hormonal Treatment of Cancer

انتشر علاج السرطان بالعقاقير في السنوات الأخيرة وقد انبثق علم الأورام

oncology كعلم من علوم الـطب السريـري. إن قيمـة المـداواه بـالأشعـة radiotherapy والعقاقير مضادة التفتل antimitotic والمنابله الهرمونية تتفاوت تفاوتا كبيرا. وسنورد فيما يلي بعض فوائدها الممكنة فقط:

إبيضاض الدم Leukaemia: ادرجت الكورتيكويدات بجرعات كبيرة في كل الريجيات العلاجية خاصة إذا كان النزف عسيرا ومزعجا.

الأورام المخية: قد تتسبب الكورتيكويدات في هدأه الأعراض بتقليص الوذمة المخية.

سرطان بطانة الرحم: الجراحة والمداواة بالأشعة هما العلاجان الأساسيان ولكن قد يوقف البروجستيرون نمو الأورام الأولية أو الثانوية.

سرطان الثدي: ثلث سرطانات الثدي تعتمد على الهرمونات نوعا ما. يوصي باستئصال المبيض في النساء قبل الاياس لتخفيض الايستروجينات. في بعض الأحيان أدى استئصال الكظر أو إستئصال النخامي إلى هدأة الداء المنتشر disseminated. بعد الإياس تستعمل الأندروجينات والأندروجينات غير التراجلية ومضادات الايستروجينات استعمالا واسع النطاق.

سرطان البرستاته (الموثه) Cancinoma of the Prostate: إذا كان السرطان منتشرا أو سبب إنسدادا قد يساعد استعمال الأيستروجينات في انكماش الورم. والريجيم المتبع هو ١ جرام من الأيستيلبوستيرول ثلاث مرات يوميا ولا يوصي باستعمال جرعات أكبر خوفا من زيادة أخطار الإصابة بالخثار. التطور الحديث في العلاج هو استعمال مضاهيء الهرمون مطلق الهرمون موجه القند ذي المفعول طويل الأمد الذي يقلل من عدد مستقبلاته فيكبت إطلاق الهرمون الملوتن وبذلك يؤدي إلى الاستئصال الخصوي الكيميائي..

* * *

قراءة أخرى

donovan B. (1985) *Hormones and Human Behaviour*. Cambridge University Press, cambridge.

Gregory R.A. (Ed.) (1982) Regulatory peptides of the gut and brain. *British Medical Bulletin* **38**, (3), 219.

Polak J.M. & Bloom S.R. (1985) *Endocrine Tumours*. Churchill Livingstone, Edinburgh.

Sherwood L.M. (1985) Ectopic hormone syndromes. *Contemporary endocrinology* **2**, 345.

Uttenthal L.O. (1985) The gut hormone response to food. *Proceedings of the Nutrition Society* **44**, 53.

صدر عن المركز العربي للوثائق والمطبوعات الصحية

١- دليل الأطباء العرب	اعداد المركز
٢- التنمية الصحية	د. رمسيس عبدالعليم جمعة
٣- نظم وخدمات المعلومات الطبية	د. شوقي سالم وآخرين
٤- السرطان المهني	د. جاسم كاظم العجزان
٥- القانون وعلاج الأشخاص المعولين على المخدرات والمسكرات (دراسة مقارنة للقوانين السارية)	د. ك. بروتر وآخرين
٦- الدور العربي في منظمة الصحة العالمية	اعداد الأمانة الفنية للمجلس
٧- دليل قرارات المكتب التنفيذي لمجلس وزارة الصحة العرب	اعداد الأمانة الفنية للمجلس
٨- الموجز الارشادي عن الأمراض التي تنتقل بالاتصال الجنسي (ترجمة د. ابراهيم القشلان)	د. نيكول ثين
٩- زرع الأعضاء بين الحاضر والمستقبل	د. عبدالفتاح عطا الله
١٠- دليل المستشفيات والمراكز العلاجية في الوطن العربي	اعداد المركز
١١- السرطان: أسبابه - أنواعه - تشخيصه طرق العلاج والوقاية منه	د. عبدالفتاح عطا الله
١٢- الموجز الارشادي عن الممارسة الطبية العامة (ترجمة د. عدنان تكريتي)	كونراد م. هاريس
١٣- الموجز الارشادي عن الطب المهني (ترجمة د. محمد حازم غالب)	ح. أ. والدرون
١٤- أمـراض العين	د. عبدالرزاق السامرائي
١٥- الموجز الارشادي عن التاريخ المرضي والفحص السريري (ترجمة د. ابراهيم الصياد).	روبرت تيرنر
١٦- الموجز الارشادي عن التخدير (ترجمة د. سامي حسين)	ج. ن. لسون
١٧- الموجز الارشادي عن طب العظام والكسور (ترجمة د. محمد سالم)	ت. دكوورث

"ARAB CENTRE FOR MEDICAL LITERATURE"
(ACML)

P.O.Box 5225 Tel.: 2416915
13053 Safat 2419086
KUWAIT Fax : 2416931 Telex: 44675KT



ARAB CENTRE FOR MEDICAL LITERATURE

ACML-Kuwait

lecture notes on

Endocrinology

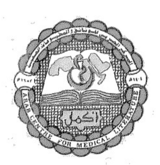
By

Dr. Ronald F. Fletcher

Translated By

Pro. Dr. Nasreldin A. Mahmoud

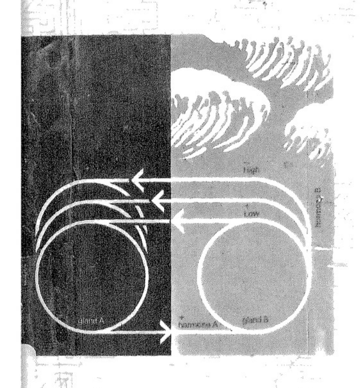
LECTURE NOTES SERIES



ARAB CENTRE FOR MEDICAL LITERATURE

ACML - Kuwait

lecture notes on



Endocrinology

By

Dr. Ronald F. Fletcher

Translated By

Pro. Dr. Nasreldin A. Mahmoud

LECTURE NOTES SERIES